



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Utilización de colistina en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-EsSalud, enero - marzo 2017

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTORES

Iván Luis SÁNCHEZ GALARZA

Vanesa TICLA SALSAVILCA

ASESORES

Mg. Jesús Victoria RUMICHE BRICEÑO DE LAVALLE

Hercilia Norca JAIMES DELGADO (Coasesora)

Lima, Perú

2019



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Sánchez I, Ticla V. Utilización de colistina en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-EsSalud, enero - marzo 2017 [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2019.

HOJA DE METADATOS

- **Código ORCID del autor:** No disponible
- **Código ORCID del asesor:** 0000-0002-6334-7816
- **DNI del autor:** 72697588
- **Grupo de investigación:** No pertenece
- **Institución que financia parcial o totalmente la investigación:**
No financiada
- **Ubicación geográfica donde se desarrolló la investigación:**
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 490, Avenida Edgardo Rebagliati, Jesús María, Lima, 15072, Perú.
 - GD (grados decimales): Latitud: -12.0782058, longitud: -77.0399865 y una elevación de 114 m.
 - GMS (grados, minutos, segundos):
Latitud sur 12° 4' 41.541"
Longitud oeste 77° 2' 23.951"
- **Año o rango de años que la investigación abarco:**
Del 2017 al 2019.

HOJA DE METADATOS

- **Código ORCID del autor:** No disponible
- **Código ORCID del asesor:** 0000-0002-6334-7816
- **DNI del autor:** 45779475
- **Grupo de investigación:** No pertenece
- **Institución que financia parcial o totalmente la investigación:**
No financiada
- **Ubicación geográfica donde se desarrolló la investigación:**
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 490, Avenida Edgardo Rebagliati, Jesús María, Lima, 15072, Perú.
 - GD (grados decimales): Latitud: -12.0782058, longitud: -77.0399865 y una elevación de 114 m.
 - GMS (grados, minutos, segundos):
Latitud sur 12° 4' 41.541"
Longitud oeste 77° 2' 23.951"
- **Año o rango de años que la investigación abarco:**
Del 2017 al 2019.



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú, Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

**UTILIZACIÓN DE COLISTINA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE
MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS-
ESSALUD, ENERO-MARZO 2017**

Que presentan los Bachilleres en Farmacia y Bioquímica:

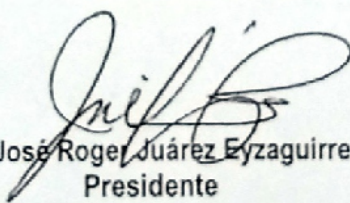
**IVÁN LUIS SÁNCHEZ GALARZA Y
VANESA TICLA SALSAVILCA**

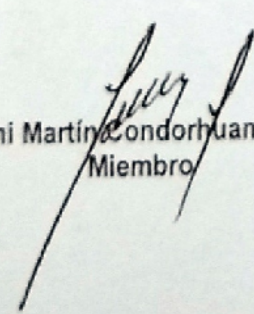
Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

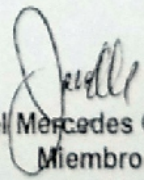
SOBRESALIENTE (18)

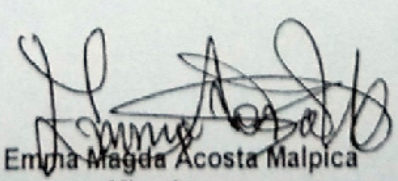
en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico(a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 07 de junio de 2019


Dr. José Roger Juárez Eyzaguirre
Presidente


Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa
Miembro


Med. José Ángel Mercedes Ortiz Rodríguez
Miembro


Q.F. Emma Magda Acosta Malpica
Miembro

"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"



DEDICATORIA

Dedico de manera especial a mis padres, Rolando Sánchez Espinoza y Jenny Galarza Leiva por haberme forjado como la persona que soy y recibir siempre su apoyo incondicional. A mis hermanos Danny y Fernando quienes siempre estuvieron conmigo día a día ayudándome en todo.

Iván Luís Sánchez Galarza

A mi madre Carmen Salsavilca. S. por ser el pilar fundamental y apoyo en mi formación académica, la cual me enseña a luchar día a día por mis sueños. También a todos que confiaron en mí en todo momento.

Vanesa Ticla Salsavilca

AGRADECIMIENTOS

En primera instancia a Dios por permitirnos culminar con nuestra tesis.

A nuestra alma mater, la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos por habernos permitido formarnos para ser profesionales con vocación.

A nuestra asesora, Mg. Jesús Victoria Rumiche Briceño por aceptarnos realizar esta tesis bajo su dirección. Por su ayuda incondicional, por su paciencia, dedicación y compromiso para poder culminar satisfactoriamente el presente trabajo. Nuestro respeto y gratitud siempre hacia usted.

A nuestra co-asesora, Q.F. Norca Jaimes Delgado por confiar en nosotros y por su gran apoyo en todo momento para la realización del presente trabajo.

Un agradecimiento especial al Dr. José Juárez Eyzaguirre, Q.F. Enma Acosta Malpica, Dr. Yovani Condorhuaman Figueroa y Med. José Ortiz Rodríguez, miembros del jurado examinador y calificador, por sus valiosas recomendaciones las cuales ayudaron a mejorar el presente trabajo.

Al Sr. Alex Tafur Álvarez responsable del área de historias clínicas quien con su ayuda incondicional nos permitió acceder a las historias clínicas para nuestra investigación.

ÍNDICE

RESUMEN	
SUMMARY	
I. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Objetivo general	2
1.2. Objetivos específicos	2
II. GENERALIDADES	3
2.1. Resistencia antimicrobiana: preocupación actual	3
2.2. Principales patógenos gram negativos responsables de las infecciones multirresistente	5
2.2.1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7
2.2.2. <i>Acinetobacter baumannii</i>	8
2.3. Efectividad de colistina frente a las bacterias gram negativas multirresistentes.....	9
2.4. Introducción a la polimixina	11
2.4.1. Colistina (polimixina E)	12
III. METODOLOGÍA.....	17
3.1. Tipo y diseño de estudio	17
3.2. Área de estudio	17
3.3. Población	17
3.3.1. Criterios de selección	17
3.4. Muestra	18
3.5. Materiales	19
3.6. Procedimiento	19
3.6.1 Revisión de historias clínicas	19
3.6.2. Recolección de datos	20
3.6.3. Análisis y evaluación de datos.....	20
IV. RESULTADOS.....	24
V. DISCUSIÓN	34
VI. CONCLUSIONES	41
VII. RECOMENDACIONES.....	42
VIII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS	43
IX. ANEXO	56

Índice de tabla

Tabla 1. Equivalencia	15
Tabla 2. Reacciones adversas	16
Tabla 3. Distribución de pacientes hospitalizados.....	24
Tabla 4. Tipo de infecciones encontradas en pacientes.....	25
Tabla 5. Agentes causales según tipo de infección	26
Tabla 6. Días de tratamiento con colistina	28
Tabla 7. Regímenes de dosificación utilizados durante el tratamiento con colistina	28
Tabla 8. Clases de antibióticos prescritos junto con colistina.....	30
Tabla 9. Cantidad de ampollas de colistina según piso de hospitalización	32

Índice de figuras

Figura 1. Estructura química de colistina	12
Figura 2. Estructura de colistimetato de sodio (CMS)	13
Figura 3. Flujograma para la obtención de la muestra	18
Figura 4. Distribución de pacientes de acuerdo al tipo de infección.....	25
Figura 5. Distribución de pacientes de acuerdo al agente causal	27
Figura 6. Tipo de tratamiento de acuerdo al resultado del primer cultivo	27
Figura 7. Días de tratamiento con colistina según las infecciones	29
Figura 8. Regímenes de dosificación según en las infecciones	29
Figura 9. Tipo de asociación más utilizados con colistina	31
Figura 10. Inicio del tratamiento con colistina	31
Figura 11. Cantidad de ampollas de colistina según infecciones más frecuentes	32

Índice de siglas y acrónimos

1. **ATC:** sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química
2. **ATM:** antimicrobiano
3. **AUC:** área bajo la curva
4. **BGN:** bacilos gram negativos
5. **BLEE:** betalactamasas de espectro extendido
6. **CDC:** Center for Disease Control and Prevention
7. **CIE-10:** Clasificación internacional de enfermedades, 10.^a edición
8. **CIM:** concentración inhibitoria mínima
9. **CMS:** colistimetato sódico
10. **CRAB:** carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*
11. **DDD:** dosis diaria definida
12. **ESSALUD:** Seguro Social de Salud
13. **EUM:** estudio de utilización de medicamentos
14. **HNCH:** Hospital Nacional Cayetano Heredia
15. **HNERM:** Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
16. **IAAS:** infecciones asociadas a la atención de salud
17. **ITU:** infección del tracto urinario
18. **KPC:** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa
19. **LCR:** líquido cefalorraquídeo
20. **LPS:** lipopolisacáridos
21. **MDR:** multidrogorresistentes
22. **MUI:** millones de unidades internacionales
23. **OMS:** Organización Mundial de la Salud
24. **PK/PD:** farmacocinética/farmacodinamia

- 25. **PMDR:** *Pseudomonas* multidrogoresistente
- 26. **PNUME:** Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
- 27. **PROA:** Programas de optimización de antimicrobianos
- 28. **RAM:** resistencia a antimicrobianos
- 29. **UCI:** Unidad de cuidados intensivos
- 30. **UCIN:** Unidad de cuidados intermedios
- 31. **URA:** uso racional de antimicrobianos
- 32. **XDR:** extremadamente resistente

RESUMEN

El desafío emergente para la salud pública es el incremento de bacterias gram negativas multirresistentes; por lo cual se ha introducido el uso de colistina. Compuesto que ha demostrado ser efectivo, disminuyendo los días de hospitalización. **Objetivo:** analizar el uso, consumo y costo de colistina en pacientes con estancia hospitalaria en el servicio de medicina interna del HNERM-ESSALUD, enero a marzo del 2017. **Métodos:** es un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal enmarcado en los estudios de utilización de medicamentos (EUM) de colistina en 68 pacientes. **Resultados:** los datos obtenidos muestran que las condiciones de prescripción se basan en diagnósticos sustentados mediante cultivo resultando 73,53%. El 96,65 y 17,65% de los pacientes, presentaron como agente causal a *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, respectivamente; siendo 8,82% los pacientes que presentaron los dos agentes patógenos. Los diagnósticos más frecuentes encontrados fueron infecciones del tracto urinario (ITU) y neumonía con 50 y 28,75% respectivamente. El promedio en días en el tratamiento con colistina fue $16,04 \pm 9,48$. El consumo de colistina fue 4,69 DDD/100 camas-días y el número total de ampollas consumidas en el periodo de investigación fue 2306, con un costo por paciente que ascendió a 532.90 dólares americanos (S/ 1 753,24). **Conclusiones:** el uso de colistina en el servicio de medicina interna está mayoritariamente representada a infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* en dosis de 300 mg por día, con una frecuencia de cada 12 horas.

Palabras clave: estudio de utilización de medicamentos (EUM), colistina, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.

SUMMARY

he emerging challenge for public health is the increase of multi-resistant gram-negative bacteria; for which the use of colistin has been introduced. Compound that has proven to be effective, decreasing the days of hospitalization.

Objective: to analyze the use, consumption and cost of colistin in patients with hospital stay in the internal medicine service of HNERM-ESSALUD, January to March 2017. **Methods:** it is a descriptive, retrospective and transversal study framed in studies of the use of Colistin (EUM) medications in 68 patients.

Results: the data obtained show that the prescription conditions are based on diagnoses supported by culture, resulting in 73.53%. 96.65% and 17.65% of the patients presented *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* as the causative agent, respectively; being 8.82% the patients who presented the two pathogens. The most frequent diagnoses found were urinary tract infections (UTI) and pneumonia with 50 and 28.75% respectively. The average days in the treatment with colistin was 16.04 ± 9.48 . The consumption of colistin was 4.69 DDD / 100 bed-days and the total number of blisters consumed in the investigation period was 2306, with a cost per patient that amounted to 532.90 US dollars (S / 1 753.24). **Conclusions:** the use of colistin in the internal medicine service is mainly represented by *Pseudomonas aeruginosa* infections in a dose of 300 mg per day, with a frequency of every 12 hours.

Key words: medication use study (EUM), colistin, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*

I. INTRODUCCIÓN

La resistencia antimicrobiana se considera una amenaza principal para la salud pública a nivel mundial, debido a su impacto en la morbi-mortalidad y costos¹⁻³. En Perú, los antibióticos representan 11% del consumo total de fármacos, lo que genera un gasto de más de 65 millones de dólares; por esta razón, la resistencia antimicrobiana tiene un impacto negativo significativo sobre los resultados clínicos que resultan en mayores costos por consumo de recursos no efectivos⁴.

El incremento de la prevalencia de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenem en el medio¹ intrahospitalario en América Latina, representa un desafío emergente para la salud pública, ya que la gama de agentes terapéuticos activos contra estos patógenos se ve cada vez más restringida⁵.

El Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esencial (PNUME 2018), incluye a los antibacterianos de reserva que son utilizados exclusivamente en el ámbito intrahospitalario y como último recurso, tal es el caso de colistina⁶

Colistina (Polimixina E), compuesto que ha demostrado ser efectivo para el tratamiento de microorganismos gram negativos multirresistentes y, aunque es un antibiótico costoso, el uso de éste puede reducir los costos al disminuir los días de hospitalización y el uso combinado con otros antipseudomónicos⁷. Antibiótico valioso con riesgo de nefrotóxicidad aceptable y eficacia considerable que depende de la dosificación diaria y el sitio de la infección⁸. Para reducir su toxicidad, hay estudios de terapia

combinada *in vitro*, cuyo objetivo es permitir la administración de dosis más bajas de cada antimicrobiano^{9,10}.

Actualmente los médicos de medicina interna de ESSALUD están utilizando este antibiótico no como primera alternativa sino asociado posteriormente al inicio del tratamiento, con otros antibióticos, lo cual puede resultar costoso, pero esto podría ser superado por la disminución de los días de hospitalización.

Actualmente la información sobre estudios de utilización de colistina en mono y politerapia es todavía escasa; sin embargo, los médicos del servicio de medicina interna lo utilizan en asociación con otro antibiótico.

Este estudio realizado en el HNERM nace de la inquietud de investigar el uso, consumo y costo de colistina; debido a su utilización en medicina interna. Por lo expuesto, nos propusimos los siguientes objetivos:

1.1. Objetivo general

Analizar el uso, consumo y costo de colistina en pacientes con estancia hospitalaria en el Servicio de Medicina Interna del HNERM – ESSALUD en el período de enero a marzo del 2017.

1.2. Objetivos específicos

- (1) Determinar la frecuencia de prescripciones de colistina.
- (2) Caracterizar las prescripciones de colistina.
- (3) Establecer el costo promedio de colistina por paciente.
- (4) Determinar el consumo de colistina, expresado en dosis diaria definida (DDD/100 camas-día).

II. GENERALIDADES

2.1. Resistencia antimicrobiana: preocupación actual

La resistencia a los antimicrobianos (ATM), actualmente es una de las mayores amenazas para la salud pública mundial; las infecciones bacterianas importantes comienzan a incrementar su resistencia de manera alarmante^{1-3,11}. Esto significa que las bacterias vienen evolucionando, sobreviviendo y multiplicándose en cepas más difíciles de tratar, lo que puede causar enfermedades graves asociadas o muerte³.

La resistencia antimicrobiana se da en mayoría de casos por el uso inadecuado de medicamentos, lo cual genera aumento de costos en la atención de la salud y aparición de efectos no deseados; situación que se considera como uno de los mayores problemas de salud. Por ende, se cuenta con los EUM, que son investigaciones que abarcan desde su comercialización hasta el uso del medicamento en la sociedad^{12,13}.

Las infecciones por bacterias resistentes pueden afectar a cualquier persona, sin importar edad, religión o región donde se encuentre; a nivel hospitalario, las infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS) cada vez se vuelven más difíciles de tratar. Las IAAS que involucran bacterias multirresistentes como consecuencia del uso irracional de ATM, representan uno de los mayores problemas sanitarios que enfrentan las instituciones prestadoras de salud, tanto del sistema privado como público y aquejan de igual manera a países desarrollados como a países en vías de desarrollo¹¹.

Los ATM son fármacos con mayor prevalencia de prescripción, su mal uso conduce a fallas terapéuticas y efectos adversos^{11,14}.

Las infecciones por bacilos gram negativos no fermentadores han cobrado notoria importancia por su incidencia en las infecciones hospitalarias. Actualmente, se destaca el hallazgo de especies como la *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*; este último es la especie con mayor frecuencia que se asocia a infecciones graves y a muerte. El aislamiento de estos patógenos se asocia a un incremento de la mortalidad; esta situación es más preocupante aún, ya que hoy ningún nuevo ATM contra las variantes multidrogorresistentes (MDR) de estos organismos, está en fases avanzadas de desarrollo clínico¹⁵.

El incremento de la resistencia antibiótica se observó mayores tasas en países como España, Portugal, países de la región de Asia-Pacífico y de Latinoamérica, incluyendo a Perú. A nivel internacional, se han publicado estudios asociados a cepas resistentes¹⁶.

En el estudio de Nuñez AC y col, se evaluaron infecciones urinarias por *Escherichia coli* tipo BLEE cuyo factores asociados son la edad y género. En su estudio de Fernández D y col en UCI hubo 195 cultivos positivos de secreción endotraqueal hallándose *Acinetobacter spp* y *P. aeruginosa* en predominancia.^{11,16,17}.

Esta situación es preocupante, ya que la mortalidad va en aumento a nivel mundial siendo la RAM un factor importante para los años posteriores^{11,18}.

La OMS aprobó un plan de acción mundial para combatir la RAM, siendo el fenómeno más prevalente y preocupante en todo el mundo, comprometiendo a todos los países a concientizar y educar sobre la resistencia antimicrobiana ^{11,19}. En Perú se desarrolló el Plan nacional contra la RAM 2017 - 2021²⁰.

En Perú las IAAS son responsables del uso racional de antimicrobianos (URA) la cual se realiza por medio de implementación de programas de optimización de antimicrobianos (PROA)^{11,21}.

2.2. Principales patógenos gram negativos responsables de las infecciones multirresistente

La OMS publicó uno de los problemas más serios con respecto a la RAM y a la vez menciona bacterias de prioridad crítica o de alto riesgo para la salud humana que se incluyen a las siguientes: *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y varias enterobacteriáceas como *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Serratia*, y *Proteus*^{19, 22}.

En Latinoamérica, el mayor problema de resistencia es ocasionado por las infecciones de bacilos gramnegativos no fermentadores siendo *Acinetobacter spp.* y *Pseudomonas aeruginosa*²³ las especies más problemáticas.

La mayor frecuencia de casos registrados de pacientes de las unidades críticas del Hospital Regional Lambayeque con infecciones por BGN no fermentadoras, fue el grupo etario adulto mayor, 35,29 % del total de casos, del cual 23,53 y 11,76% pertenecieron al género masculino y femenino, respectivamente. Con respecto a las BGN no

fermentadoras causantes de las infecciones MDR en pacientes de UCI-UCIN, se encontró que la más frecuente fue *Pseudomonas aeruginosa* con 51,97%, seguido de *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia* con 32,35 y 15,68%, respectivamente. Asimismo, 86,40% de los pacientes presentó sepsis por neumonía, siendo esta la más frecuente, mientras que la sepsis de tejidos blandos fue la de menor frecuencia con 2,02%²⁴.

En el estudio ENVIN-UCI, que incluyó 12 453 pacientes ingresados en 112 UCI pertenecientes a 103 hospitales, resultó ser el patógeno más frecuente la *Pseudomonas aeruginosa*. Este junto a *Acinetobacter spp.*, son un problema en infecciones nosocomiales y se asocian a morbilidad, aumento de los costos y letalidad atribuible¹⁵.

El problema de la multirresistencia entre los BGN es especialmente preocupante, ya que se están desarrollando resistencias a la práctica total de antibióticos, limitando las opciones terapéuticas de estas infecciones. El Center for Disease Control and Prevention (CDC) en su informe Antimicrobial Resistance Threats, incluyó a las enterobacterias productoras de BLEE junto con *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* multirresistentes como patógenos de especial interés epidemiológico, ya que con frecuencia causan infecciones en el ámbito hospitalario asociadas a elevada morbimortalidad²⁵.

2.2.1. *Pseudomonas aeruginosa*

Bacteria invasiva gram negativa responsable de la mayoría de las infecciones nosocomiales, considerado un patógeno oportunista que reúne mecanismos de virulencia y panresistencia más graves. Esta bacteria es muy versátil, creciendo en un rango de 4 a 42°C^{1, 15,26-28}.

Su alta resistencia a los antibióticos antipseudomónicos se lleva a cabo a veces de forma simultánea, diversos mecanismos: producción de carbapenemasas, alteración de las porinas y bombas de eflujo^{27, 29}.

Su frecuencia en cada país varía. Esta variación se debe al tipo de hospital, área geográfica, tipo de servicio, tipo de pacientes y patrón de uso de antibióticos, cambiante según la epidemiología de cada hospital. Asimismo, su mortalidad oscila de 35 a 70%^{27,29}.

Un estudio en el Hospital Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial - UCI del 2016, la *P. aeruginosa* fue el segundo microorganismo aislado más frecuente, justo detrás de *Escherichia coli*, como causa de infecciones nosocomiales en UCI, y el tercero más frecuente en infecciones adquiridas en la comunidad que requieren admisión en la UCI. La mortalidad por bacteriemia por *P. aeruginosa* es del 20 a 39%^{28,30}.

En el estudio descriptivo de corte transversal realizado en el HNERM, se determinó que el agente infeccioso más frecuente

fue *Pseudomonas aeruginosa* (16 %). Asimismo, es el primer causante de neumonía asociada a la ventilación mecánica en las UCI causando elevadas tasas de mortalidad²⁹.

2.2.2. *Acinetobacter baumannii*

Cocobacilo gram negativo, aerobio estricto, no fermentador, catalasa positiva, oxidasa positiva e inmóvil, mayormente asociado a infecciones nosocomiales en pacientes inmunocomprometidos^{1, 31,32}.

En el último estudio Nacional de Vigilancia en Infección Nosocomial, los mecanismos de resistencia que ha logrado desarrollar *A. Baumannii*, ocupan los primeros lugares como causantes de infecciones nosocomiales que afectan a pacientes ingresados en UCI³².

La capacidad para desarrollar rápidamente RAM, está ligada a su impermeabilidad y alta capacidad para diseminarse en el ambiente hospitalario; esto se da por ciertos mecanismos de resistencia³¹.

En más de 300 hospitales de Estados Unidos de América, las proporciones de resistencia a carbapenémicos en 3601 aislamientos de *A. baumannii*, aumentaron de 9 % en 1995 a 40% en 2004 y en España se llevó a cabo dos estudios multicéntricos en los años 2000 y 2010, cuyos datos de sensibilidad a los ATM denotaron que la resistencia a carbapenémicos aumentó significativamente entre 2000 y 2010,

así como las tasas de resistencia a ceftazidima, piperacilina y colistina³².

La mortalidad atribuible a la infección con *A. baumannii*, podría estar relacionada con la extensa capacidad de esta bacteria de presentar resistencia a los diferentes ATM³¹.

2.3. Efectividad de colistina frente a las bacterias gram negativas multirresistentes

La colistina es un antibiótico eficaz para tratar infecciones causadas por BGN multirresistentes a fármacos, es decir, resistentes a carbapenémicos, otros agentes antibacterianos y sólo susceptibles a colistina; siendo las polimixinas B y E las más utilizadas clínicamente^{8,33}.

En un estudio, de metanálisis en el Hospital General del Ejército Popular de Liberación – China, de eficacia *in vitro* de polimixinas con otros antibióticos para el tratamiento de *A. baumannii* XDR se encontró una gran sinergia *in vitro* y actividad bactericida de las polimixinas combinadas con varias clases de antibióticos como carbapenémicos y rifampicina. Por otra parte, en un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado en el Hospital de Génova – Italia se comparó la efectividad de la monoterapia con colistina respecto a la terapia combinada con rifampicina en 210 pacientes de UCI con infecciones por *A. baumannii* XDR. La mortalidad a 30 días a partir de la asignación al azar ocurrió en 90 (43 %) de los pacientes, sin diferencia entre los grupos de

tratamiento ($p = 0,95$). Se observó un incremento de la tasa de erradicación microbiológica en la terapia combinada³⁴⁻³⁶.

Otro estudio retrospectivo multicéntrico observacional en el Hospital de Turquía se comparó la eficacia de las terapias a base de colistina en bacteriemias por *A. baumannii* XDR. Aquí, 36 pacientes recibieron monoterapia y 214 pacientes [102 (47,7%): colistina-carbapenem (CC), 69 (32,2%): colistina-sulbactam (CS) y 43 (20,1%): tigeciclina): colistina con otro agente (CO)], combinaciones basadas en colistina. Las tasas de respuesta clínica, curación y supervivencia en 14 días fueron más altas, y la erradicación microbiológica fue mayor en el grupo de terapia combinada³⁷.

Un estudio en la Unidad de Terapia Intensiva del Centro Médico ABC-México, se estudió a 15 pacientes con PMDR, dando como resultado mejoría clínica en 80% de los pacientes y cultivos negativos en el 53% a las 48 h. El promedio de días - tratamiento con colistina fue 16,6. Hubo deterioro renal en 12%. La mortalidad fue de 27%. Concluyendo que la efectividad de la colistina, en infecciones por PMDR, quedando demostrada la mejoría clínica y bacteriológica⁷.

Un estudio en el Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh - EE. UU, la colistina se utilizó como terapia de rescate para 23 pacientes en estado crítico con infección por *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos. Veintidós pacientes que tuvieron shock séptico ($n = 14$) o insuficiencia renal ($n = 21$) recibieron asistencia ventilatoria mecánica al inicio del estudio. Los tipos de infección más comunes fueron

neumonía (n = 18) e infección intraabdominal (n = 5). Colistina se administró durante una mediana de 17 días (rango 7 a 36 días). Siete pacientes murieron durante la terapia, a una mediana de 17 días (rango 4 a 26 días) después del inicio del tratamiento. Se observó respuesta clínica favorable en 14 pacientes (61%); sólo tres pacientes experimentaron recaída. La bacteriemia fue el único factor significativo asociado con el fracaso del tratamiento ($p = 0,02$). Concluyendo que colistina proporciona una importante opción terapéutica de rescate para pacientes con infección grave por *P. aeruginosa*³⁸. La colistina es parte fundamental de los planes terapéuticos contra BGN resistentes siendo necesario actualizar la información disponible para su uso seguro.

2.4. Introducción a la polimixina

Las polimixinas cayeron en desuso debido a sus efectos adversos potencialmente graves, como la nefro y neurotoxicidad^{39,40}.

En los últimos años la resistencia a carbapenemes en patógenos como *A. baumannii*, *P. aeruginosa* o *Klebsiella pneumoniae* ha llevado a reutilizar a las polimixinas^{8,39-42}.

Con el objetivo de obtener un tratamiento eficaz, reducir en gran medida la resistencia y minimizar los efectos adversos potenciales; se buscó nuevas alternativas destacando las polimixinas B y E (colistina)^{39,42}.

2.4.1. Colistina (polimixina E)

La colistina se discontinuo debido a su toxicidad y por la aparición de otros antibióticos menos tóxicos frente a BGN^{8,41}.

Mediante el uso de colistina se dio a comprender su farmacología, permitiendo un mejor uso en la parte clínica especialmente en sepsis. La optimización en el manejo de dosis e intervalos de dosificación sirvió de ayuda para evitar una posible falla terapéutica y resistencia⁴¹.

(1) Estructura química

La polimixina, polipeptídico catiónico de elevado peso molecular unido mediante un α -amida a una cadena de ácidos grasos (Figura 1)⁴². Colistimetato sódico (CMS) es un profármaco inactivo que se transforma en medio acuoso a colistina(Figura 2)³⁹.

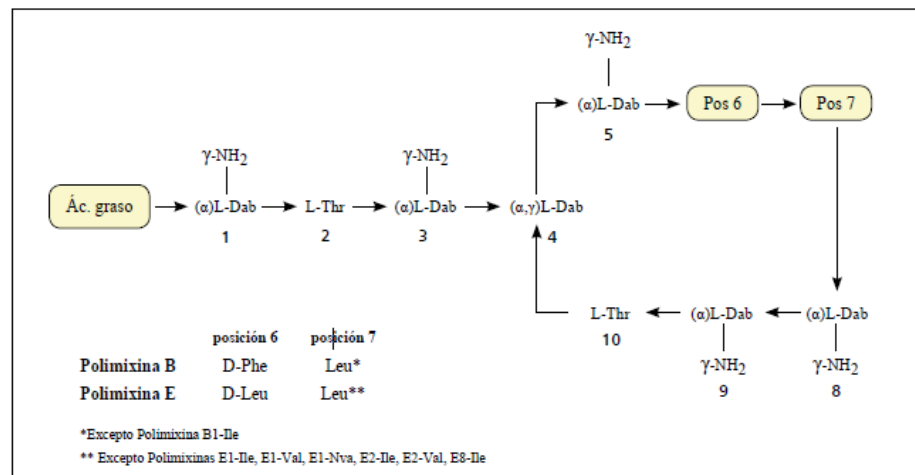


Figura 1. Estructura química de colistina⁸

Clasificación ATC: J01XB01⁴³

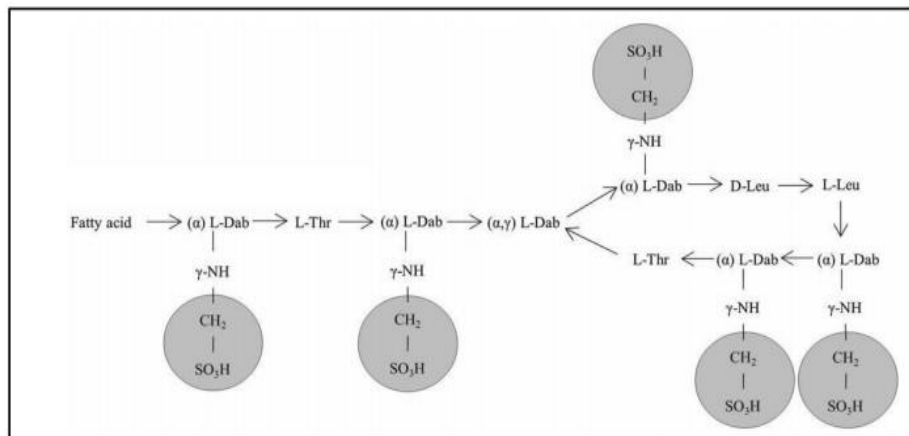


Figura 2. Estructura de colistimetato de sodio (CMS)⁴⁴

(2) Mecanismo de acción

La colistina tiene propiedades tensoactivas lo cual altera la permeabilidad de la pared de las BGN sensibles, que presentan una capa de lipopolisacáridos (LPS). Conducen a la muerte celular de la bacteria por la atracción electrostática ejercida entre la carga positiva de los grupos amino, los aniones fosfato y carboxilato que componen la capa de LPS^{39,42}.

(3) Farmacocinética y farmacodinamia

Fármaco de estrecho margen terapéutico, por lo que se requiere mantener un balance entre las concentraciones necesarias en el sitio de acción para lograr la eficacia terapéutica minimizando la resistencia y su toxicidad ³⁹.

Debido a su discontinuidad hay poca información sobre su PK/PD. Existen estudios en donde el parámetro que más se relaciona con su actividad es la relación de la concentración plasmática libre con la CIM⁹.

(4) Espectro antibacteriano

Su espectro es reducido, comprende BGN aerobias, como enterobacterias, y BGN no fermentadores (*A. baumannii* y *P. aeruginosa*) y no es activa para géneros como *S. maltophilia*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Burkholderia*, cocos gram positivos y los anaerobios ^{9,39}.

(5) Indicaciones de empleo

Indicado para el tratamiento de pacientes infectados por cepas sensibles de ciertos BGN. Principalmente pacientes hospitalizados pertenecientes a UCI que en su mayoría padecen neumonía asociada o no a la ventilación mecánica. Otras infecciones tratadas son las bacteriemias (primarias y secundarias) debido a la colocación del catéter venoso central. Las ITU no son una excepción a las infecciones intrahospitalarias, reportándose *E.coli* como agente causante más común que los BGN (*P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *K. pneumoniae*)⁴².

(6) Expresión de la dosis

Debido a los diversos productos de colistina, ocasionan errores de medicación, por lo que se ha incorporado una tabla de equivalencias detallado en la tabla 1 ⁴⁵.

Tabla 1. Equivalencia

UI	CMS (mg)	CBA (mg)
12 500	1	0,4
150 000	12	5
1 000 000	80	34
3 000 000	240	100
4 500 000	360	150
9 000 000	720	300

UI: unidades internacionales; CMS: colistimetato de sodio; CBA: colistin base activa; mg: miligramos.

Fuente: Rosales R, Rojas L, Zamora F, Izquierdo G, Benavides C, Gonzales C. 2018⁴⁵.

Según el Petitorio Farmacológico de EsSalud 2014, la forma farmacéutica disponible de colistina en el HNERM es en polvo para solución inyectable colistimetato sódico equivalente a 100 o 150mg de actividad de colistina base⁴⁶.

(7) Reacciones adversas

Tabla 2. Reacciones adversas

Nefrotóxicidad (> 10%)	Hematuria, proteinuria, oliguria y falla renal aguda
Neurotóxicidad (10%)	Vértigo, parestesia facial transitoria, alteraciones del lenguaje, inestabilidad vasomotora, alteraciones visuales, confusión, psicosis, apnea, convulsiones y meningitis química.
Respiratorio (10%)	Tos seca o broncoconstricción.
Hipersensibilidad (2%)	Erupciones exantemáticas, rush, prurito, urticaria o fiebre

Fuente: Medina J, Paciel D, Noceti O, Rieppi G. 2017 ³⁹.

III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de estudio

Es un estudio tipo descriptivo, retrospectivo y transversal enmarcado en los estudios de utilización de medicamentos (EUM), enfocado en la prescripción, indicación y consumo.

3.2. Área de estudio

Esta investigación se realizó en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) – ESSALUD en el Servicio de Medicina Interna, siendo el jefe de servicio Med. Carlos French Irigoyen, que consta de 7 pisos en el lado C, ubicado en la ciudad de Lima Metropolitana - Jesús María. Hospital de nivel IV, con una capacidad de 1900 camas.

3.3. Población

La población estuvo constituida por 2086 pacientes hospitalizados durante el periodo de enero a marzo 2017, de los cuales 79 pacientes recibieron tratamiento con colistina.

3.3.1. Criterios de selección

(1) Criterios de inclusión

- Historias clínicas de pacientes hospitalizados que recibieron colistina con mono o politerápia de acuerdo al petitorio farmacológico vigente de EsSalud 2014 ⁴⁶ (Anexo 1).

- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico presuntivo y posterior cultivo positivo para *Pseudomonas aeruginosa* MDR y *Acinetobacter baumannii*.

- Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años.

(2) Criterios de exclusión

- Historias clínicas sin acceso en Unidad de Archivos.
- Historias clínicas incompletas de pacientes hospitalizados.

3.4. Muestra

Luego de aplicar criterios de inclusión y exclusión a la población de pacientes, la muestra estuvo constituida por 68 pacientes.

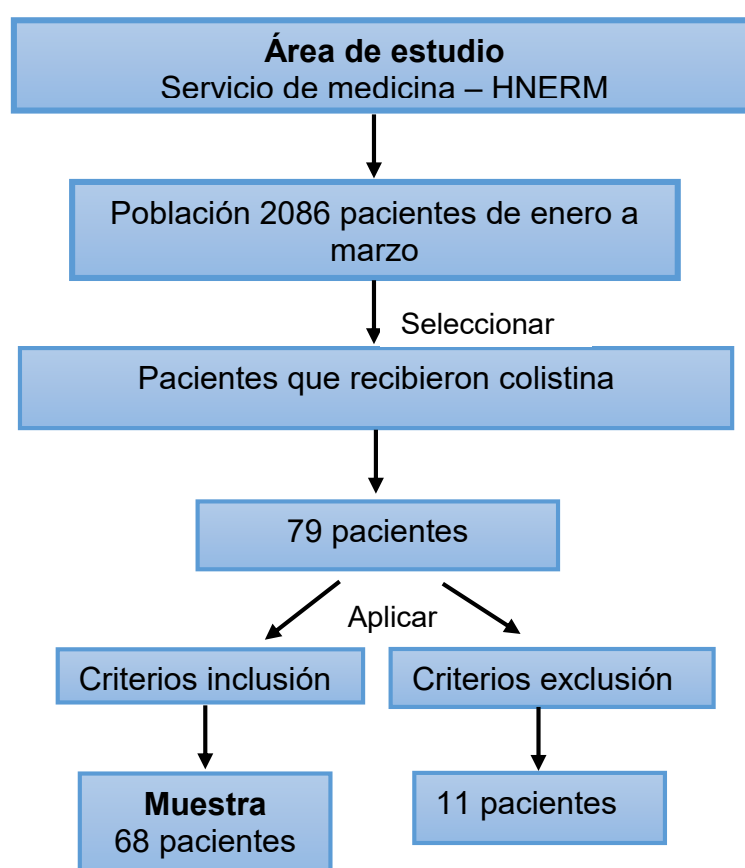


Figura 3. Flujograma para la obtención de la muestra

Fuente: elaboración propia

3.5. Materiales

Para la obtención de información sobre prescripción, diagnóstico, pruebas de laboratorio y demás información de los pacientes se utilizó los siguientes materiales:

- Historias clínicas de pacientes que se les prescribió colistina.
- Kárdex de enfermería (Anexo 2).

Para la recolección de datos se utilizó formatos (a, b) y para el análisis de datos las referencias bibliográficas (c, d y e):

- a. Hoja por servicio (Anexo 3)
- b. Hoja por paciente (Anexo 4)
- c. Petitorio farmacológico EsSalud 2014.
- d. Publicación científica No. 554 "Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud- CIE-10 ⁴⁷.
- e. Guía de Sanford para la Terapia Antimicrobiana 2016 ⁴⁸.

3.6. Procedimiento

3.6.1 Revisión de historias clínicas

Se obtuvo la relación total de pacientes hospitalizados de enero a marzo solicitando a la Unidad de Estadística e Informática. Los pacientes fueron identificados a través de la historia clínica, siendo seleccionadas en la Oficina de Admisión y Registros Médicos del HNERM aplicando los criterios de inclusión y exclusión. Luego se elaboró la relación de pacientes que recibieron colistina y se procedió a la búsqueda de las historias clínicas, siendo revisadas en la Unidad de Archivos e Historias Clínicas.

3.6.2. Recolección de datos

Se procedió a la recolección de datos del paciente mediante el uso de formatos: hoja por servicio (Anexo 3) y hoja por paciente (Anexo 4).

- Datos del paciente: edad, peso, género, fecha de ingreso, antecedentes médicos (alergias, hábitos nocivos, etc.), relato cronológico del hecho, tiempo de estancia, motivo de ingreso y enfermedades concomitantes.
- Datos de prescripción: diagnóstico por el que se prescribe colistina, tipo de tratamiento antimicrobiano (empírico, no empírico, monoterapia o terapia combinada), frecuencia, dosis, vía de administración y duración de la terapia con colistina.
- Resultados de pruebas de laboratorio, resultados de cultivos y antibiogramas para identificar si las cepas son multidrogorresistentes.

3.6.3. Análisis y evaluación de datos

En esta etapa se realizó el análisis y evaluación de datos a través de revisiones bibliográficas mencionadas en la sección 3.5 a fin de cumplir con los objetivos planteados:

(1) Descripción de diagnósticos que fueron tratados con colistina

Se clasificó los diagnósticos de acuerdo a la publicación científica No. 554 -CIE 10 (Anexo 7).

(2) Análisis de la terapia con colistina

Se analizó a través de la guía de Sanford para la Terapia Antimicrobiana 2016.

El tipo de terapia inicial (empírico o no empírico)⁴⁹ se analizó de acuerdo al examen de cultivo.

(3) Análisis de los datos

a. Evaluación cualitativa

a1. Frecuencia de uso de colistina en patologías originadas por *P. aeruginosa* y *A. baumannii*.

a2. Días de estancia hospitalaria.

a3. Patologías ligadas a *P. aeruginosa* y *A. baumannii*.

a4. Diagnóstico y prescripción sustentada.

a5. Número de antimicrobiano utilizados conjuntamente con colistina.

b. Evaluación cuantitativa

b1. Consumo en DDD/100 camas-día de colistina 150mg en polvo para solución inyectable.

$$DDD/100 \text{ camas} - \text{día} = \frac{U \times G \times 100}{D \times T \times C \times I}$$

Fuente: Castillo M, Alfonso I, Lambert J. 2018 ⁵⁰.

Dónde:

U: Número de ampollas de colistina 150mg utilizada en el estudio.

G: Concentración de colistina (g)

D: DDD de la colistina (g)

DDD Colistina (D): 9 MUI = 300mg = 0.3g⁴³.

T: Tiempo en días del periodo de estudio.

C: Número de camas disponibles.

I: Índice de ocupación.

$$I = \frac{\text{total de camas ocupadas}}{\text{nº total de camas}} = \frac{273}{273} = 1$$

b2. Costo promedio por paciente de colistina consumida.

Se calculó el costo promedio por paciente de la siguiente manera.

$$\text{Costo prom. por paciente} = \frac{U \times P \times fc}{N}$$

Dónde:

U: Número de ampollas de colistina 150mg utilizada en el estudio

P: Precio unitario de colistina (S/51,7)

N: Número de pacientes en estudio.

fc: Factor de conversión para dólar

$$Fc = \frac{1}{\text{costo prom. del dólar}} = \frac{1}{3,29}$$

$$\text{costo prom. del dólar} = \frac{(\text{enero} + \text{febrero} + \text{marzo}) *}{3}$$

*Anexo 5: valor del dólar

Fuente: elaboración propia

(1) Análisis estadístico

Se elaboró tablas y figuras descriptivas a partir de una base de datos en Microsoft Excel 2017 indicando porcentajes, frecuencia y medias para las variables (género, rango de edades, tipos de diagnósticos, agentes causales, dosificación, dosis, intervalo de estancia hospitalaria, número de antimicrobiano utilizados conjuntamente con colistina).

IV. RESULTADOS

Pacientes que utilizan colistina; distribuidos según grupo por etario y sexo.

Tabla 3.Distribución de pacientes hospitalizados

Grupo etario (años)	Sexo					
	Masculino		Femenino		Total	
	N	%	N	%	N	%
18 – 39	1	1,47	4	5,88	5	7,35
40 – 53	12	17,65	13	19,12	25	36,76
54 -67	12	17,65	3	4,41	15	22,06
68 -81	2	2,94	9	13,24	11	16,18
82 – 95	4	5,88	8	11,76	12	17,65
TOTAL	31	45,59	37	54,41	68	100

Anexo 6. Clasificación por edad: joven (18 a 29 años), adulto (30 a 59 años) y adulto mayor (>60 años) ⁵¹.

El promedio de edad fue de $60,53 \pm 16,97$ con edades que oscilaron entre 18 y 95. Se observó una mayor cantidad de pacientes en las edades de 40 a 53 años, tanto en varones como mujeres.

Tabla 4. Tipo de infecciones encontradas en pacientes

Tipo de infección	Sexo		N	%
	Masculino	Femenino		
Ventriculitis	0	2	2	2,50
Bacteriemia	0	2	2	2,50
Neumonía	12	11	23	28,75
ITU*	15	25	40	50,00
Infección partes blandas	2	0	2	2,50
Traqueobronquítis	4	1	5	6,25
Infección LCR**	0	1	1	1,25
Absceso cerebral	2	0	2	2,50
Infección dérmica	1	2	3	3,75
Total	36	44	80	100

*ITU: infección del tracto urinario; **LCR: líquido cefalorraquídeo
Anexo 7: clasificación de infecciones encontradas, según la CIE-10.

En la tabla 4 se obtuvo 80 diagnósticos distribuidos en 68 pacientes, mostrando una mayor frecuencia en ITU (50%) seguido por neumonía (28,75%).

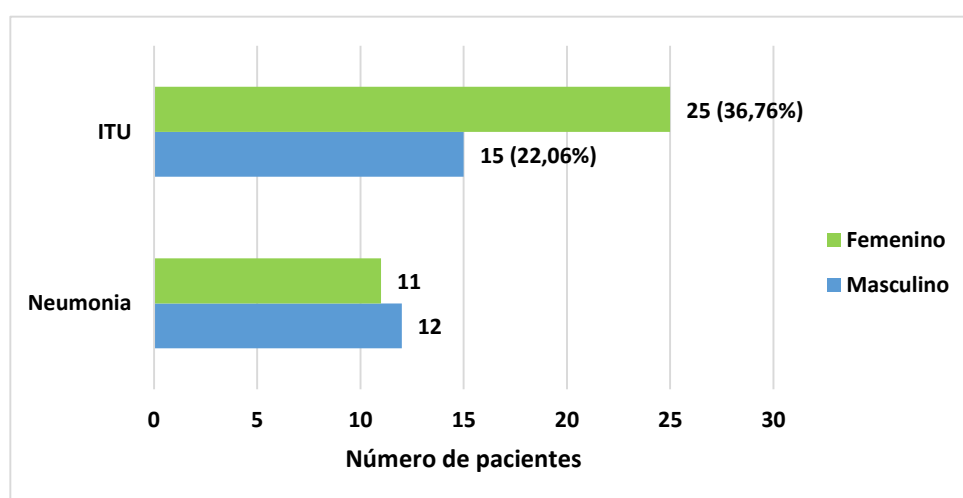


Figura 4. Distribución de pacientes de acuerdo al tipo de infección

Tabla 5. Agentes causales según tipo de infección

Tipo de infección	Agentes causales		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Otros*
Ventriculitis	0	2	0
Bacteriemia	0	2	0
Neumonía	15	5	7
ITU	37	3	1
Infección partes blandas	2	0	0
Traqueobronquítis	5	0	1
Infección LCR	0	0	1
Absceso cerebral	2	0	0
Infección dérmica	2	0	1
Total	63	12	11

*Otros agentes causales: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Achromobacter xylosoxidans*.

Se observa en la tabla 5 que el agente causal más predominante de las infecciones fue *Pseudomonas aeruginosa* (92,65%), siendo ITU la infección con mayor frecuencia de este patógeno. Mientras que *Acinetobacter baumannii* representa 17,65%.

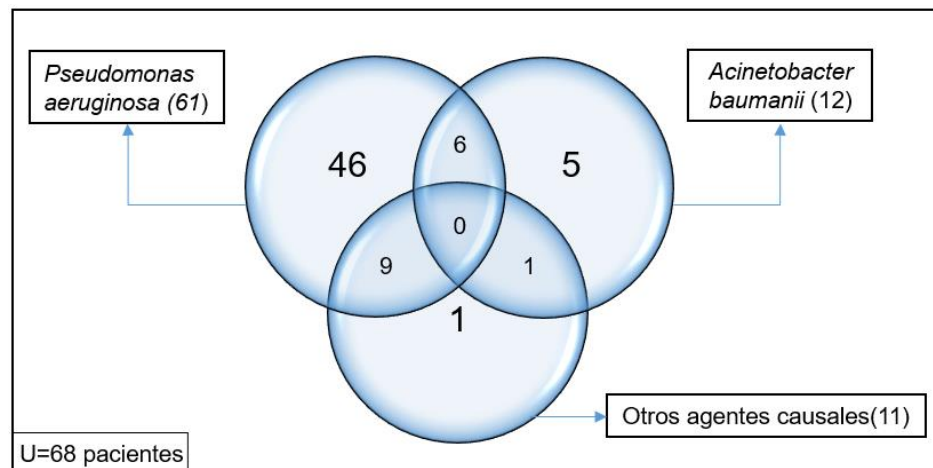
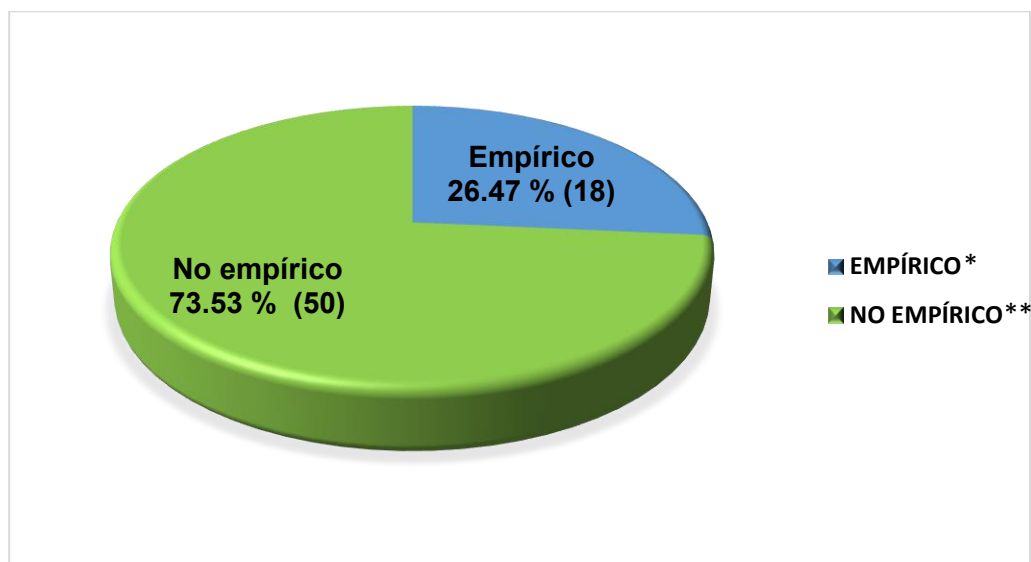


Figura 5. Distribución de pacientes de acuerdo al agente causal

En esta figura 5 se puede observar que 67,65% (n=46) fueron infectados solo con *Pseudomonas aeruginosa* y 7,35% (n=5) solo con *Acinetobacter baumannii*. También se encontró 8,82% (n=6) infectados con *A. baumannii* y a la vez con *P. aeruginosa*.



***empírico:** tratamiento que se inicia antes de disponer de información completa y/o definitiva (resultado de cultivo) sobre la infección que se desea tratar.

****no empírico:** tratamiento que se inicia teniendo información completa y/o definitiva (resultado de cultivo) sobre la infección que se desea tratar.

Figura 6. Tipo de tratamiento de acuerdo al resultado del primer cultivo

Tabla 6. Días de tratamiento con colistina

Días de tratamiento	N° de Pacientes	%
6 a 14	42	61,76
15 a 23	16	23,53
24 a 32	6	8,82
33 a 41	2	2,94
42 a 50	1	1,47
51 a 59	0	0
59 a 67	1	1,47
TOTAL	68	100

La tabla 6 se muestra que los días de tratamiento con colistina está comprendida en un rango de 6 a 14 días 61,76% (n=42); siendo el promedio $16,04 \pm 9,48$ días.

Tabla 7. Regímenes de dosificación utilizados durante el tratamiento con colistina

Régimen de dosificación	N	%
Cada 8 horas		
100 mg	1	1,35
200 mg	2	2,70
Cada 12 horas		
50 mg	2	2,70
100 mg	10	13,51
140 mg	2	2,70
150 mg	53	71,62
170 mg	1	1,35
200 mg	2	2,70
Cada 36 horas		
150 mg	1	1,35

Se observa en la tabla 7 que el mayor régimen de dosificación es 150mg/12h (n=53, 71,62%), seguido de 100mg/12h (n=10, 13,51%).

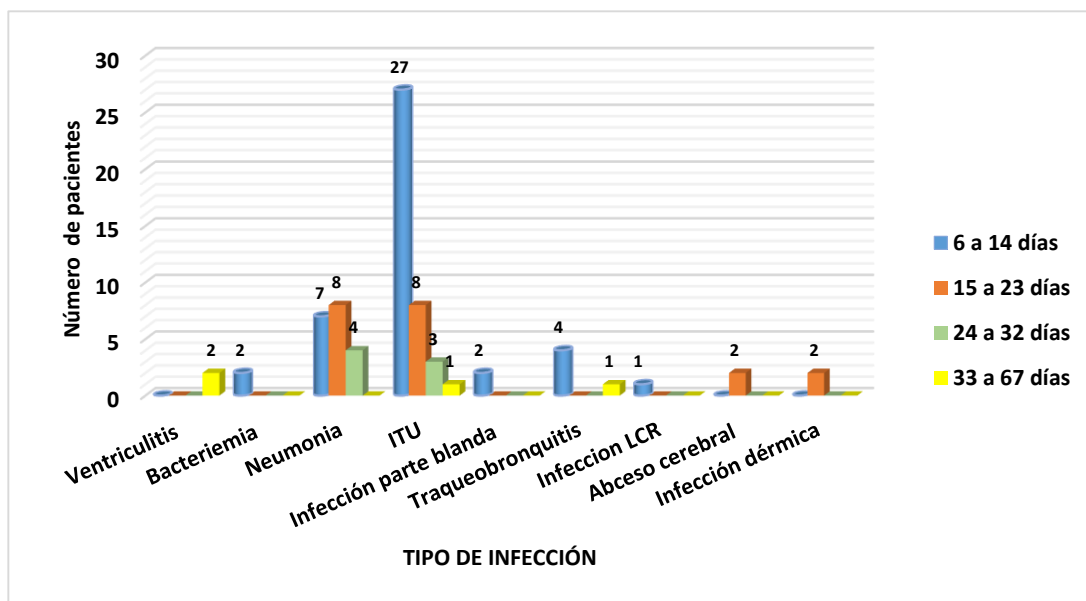
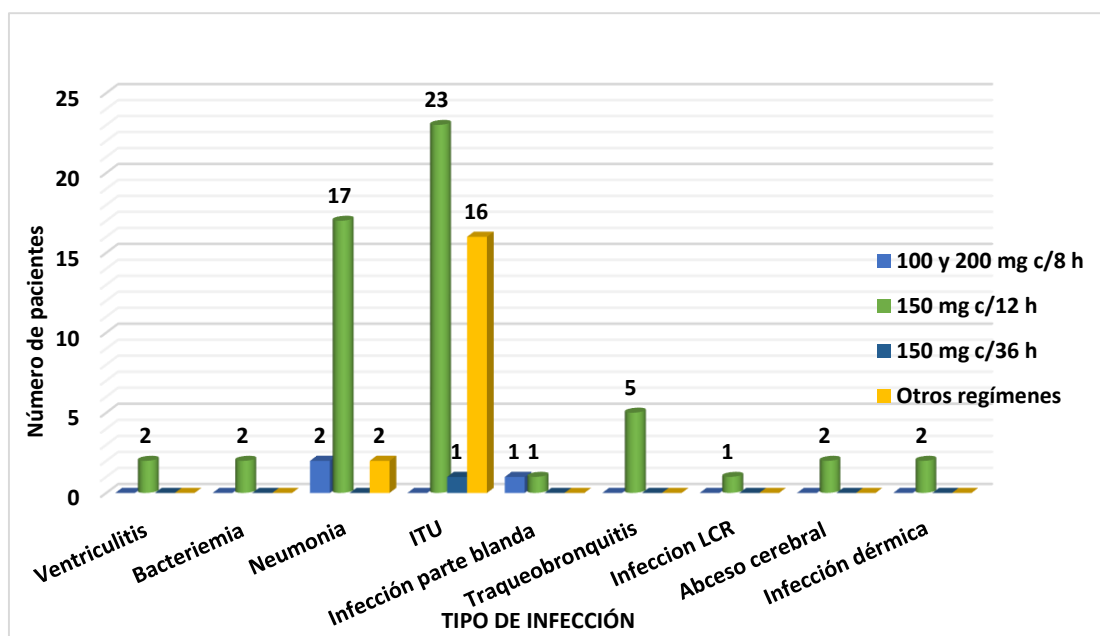


Figura 7. Días de tratamiento con colistina según las infecciones

ITU: infección del tracto urinario; LCR: líquido cefalorraquídeo



ITU: infección del tracto urinario; LCR: líquido cefalorraquídeo
Otros regímenes: 50mg/12h, 100mg/12h, 140mg/12h, 170mg/12h y 200mg/12h

Figura 8. Regímenes de dosificación según en las infecciones

En la figura 8 muestra que el intervalo de días tratamiento de colistina con mayor frecuencia es de 6 a 14 días (39,71%) en ITU, siendo de 6 a 23 días (22,06%) en neumonía.

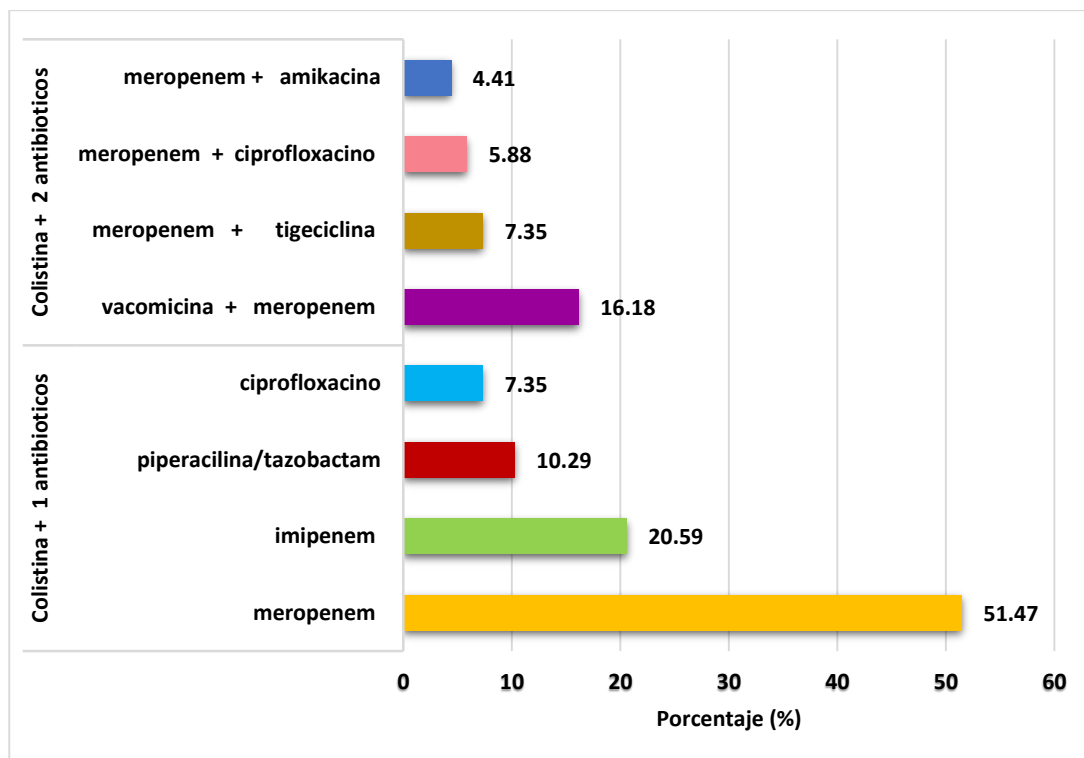
El régimen de dosificación más utilizado es de 150mg c/12h en ITU (33,82%) y neumonía (25%) que se observa en la figura 8.

Tabla 8. Clases de antibióticos prescritos junto con colistina

Clase	Antimicrobiano	N	%
Aminoglucósidos	Amikacina	7	6,19
Penicilina asociada con inh. de las betalactamasas	Ampicilina/ sulbactam	2	1,77
	Piperacilina/ tazobactam	8	7,08
	*Ciprofloxacino	9	7,96
Quinolonas	**Levofloxacino	1	0,88
	Imipenem	16	14,16
Carbapenémicos	Meropenem	45	39,82
	Aztreonam	1	0,88
Monolactámico	Tigeciclina	8	7,08
Oxazolidinonas	Linezolid	2	1,77
Glicopéptidos	Vancomicina	13	11,50
Nitroimidazoles	Metronidazol	1	0,88
TOTAL		113	100

*Vía endovenoso; ** Vía oral

Durante el estudio se prescribieron 12 antibióticos diferentes junto con colistina como se muestra en la tabla 8. La clase de antibiótico de mayor frecuencia son los carbapenémicos.



Anexo 8: tabla de antibióticos utilizados con colistina

Figura 9. Tipo de asociación más utilizada con colistina

En la figura 9 se observa que el antibiótico más utilizado con colistina es meropenem (51,47%) seguido de imipenem (20,59%). La terapia triple más utilizada es vancomicina/ meropenem (16,18%)

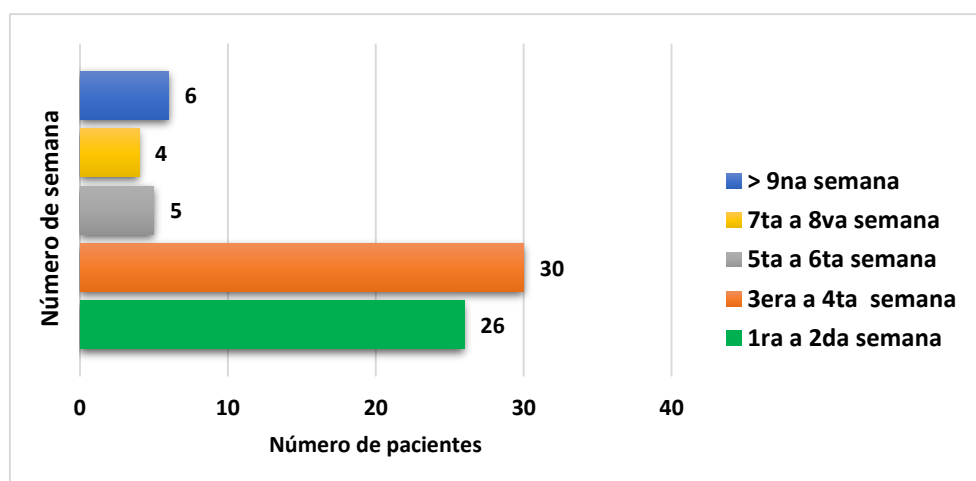


Figura 10. Inicio del tratamiento con colistina

En la figura 10 se observa que el inicio más frecuente con colistina se da entre la primera y cuarta semana de hospitalización, siendo esta mayormente de 16 a 64 días (Anexo 9).

Tabla 9. Cantidad de ampollas de colistina según piso de hospitalización

Piso	Pacientes		Cantidad de ampollas	
	N	%	N	%
3C	7	10,29	283	12,27
4C	11	16,18	441	19,12
6C	27	39,71	912	39,55
7C	7	10,29	167	7,24
10C	4	5,88	70	3,04
11C	8	11,76	301	13,05
12C	4	5,88	132	5,72
TOTAL	68	100	2306	100

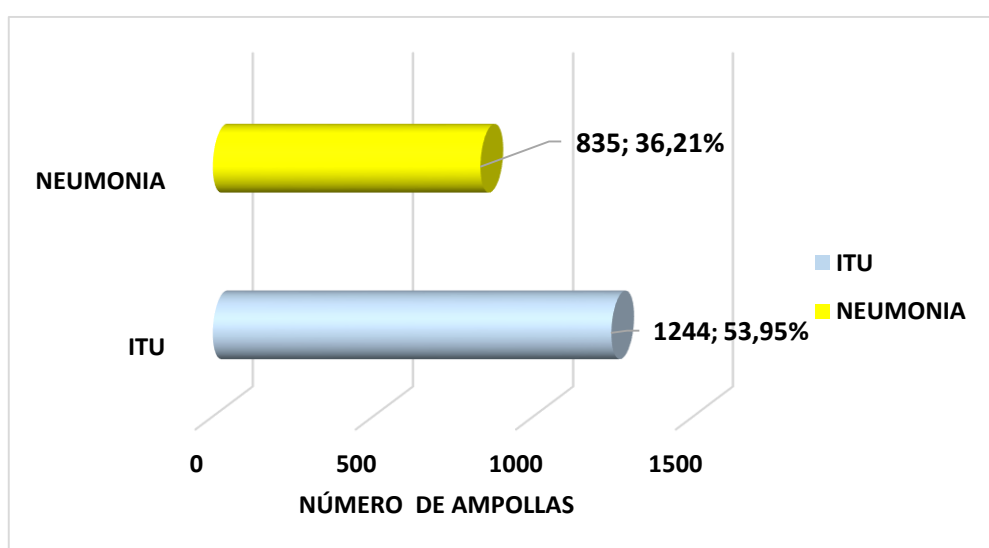


Figura 11. Cantidad de ampollas de colistina según infecciones más frecuentes

a. Frecuencia de prescripción de colistina

$$Frecuencia = \frac{\text{total de prescripciones con colistina}}{\text{poblacion total de enero a marzo}} \times 100$$

$$Frecuencia = \frac{79}{2086} \times 100 = 3,79\%$$

Interpretación: aproximadamente 4 de cada 100 pacientes se prescribe colistina en el periodo de enero a marzo del 2017 en el HNERM.

b. Costo de tratamiento promedio por paciente:

$$Costo = \frac{U \times P \times Fc}{N}$$

$$Costo = \left(\frac{2306}{68} \right) \times 51.7 \times 1/3,29$$

$$Costo = S/1\,753,24 = \$ 532,90$$

*Anexo 10: se muestra costo mensual de consumo de colistina y por infecciones más frecuentes.

c. Consumo de colistina expresado en DDD/100 camas-día:

$$DDD/100 \text{ camas} - \text{día} = \frac{U \times G \times 100}{D \times T \times C \times I}$$

c1. Consumo total:

$$DDD/100 \text{ camas} - \text{día} = \frac{2306 \times 0,15g \times 100}{0.3g \times 90 \text{ dias} \times 273 \text{ camas} \times 1}$$

$$DDD/100 \text{ camas} - \text{día} = 4.69$$

*Anexo 11: se indica las DDD por infecciones más frecuentes.

Interpretación: existe la probabilidad que 5 de cada 100 pacientes del servicio de medicina interna del HNERM, llevaron colistina 150 mg en polvo para solución inyectable.

V. DISCUSIÓN

El resurgimiento de colistina como terapia contra BGN multidrogoresistentes como *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* se ha incrementado en forma notable ^{8,39-41}. En el entorno nosocomial en América Latina representa un desafío emergente para la salud pública, ya que la gama de agentes terapéuticos activos contra estos patógenos se vuelve cada vez más limitada ⁵.

En el presente estudio descriptivo retrospectivo se analizó el uso, consumo y costo de colistina en 68 pacientes del servicio de medicina interna del HNERM. El mayor porcentaje de los pacientes pertenecieron al sexo femenino (54,41%) con respecto al masculino (45,59%). El rango de edad de mayor frecuencia fue de 40 a 53 años (36,76%), pero según la clasificación por edad (Anexo 5) la mayoría está comprendida entre adultos (n=34; 50%) y adultos mayores (n=33; 48,53%). La edad promedio es $60,53 \pm 16,97$ años. Estos datos son similares a lo expuesto por Bruno¹, que indican una mayor prevalencia en el sexo femenino.

Lucas⁵², en su estudio en 47 pacientes de UCI del HNERM, encontraron una edad promedio de $63,91 \pm 17,24$ años, de los cuales la mayoría fueron de sexo masculino (82,98%) y una edad mayor o igual a 51 años. Villareal *et al*⁵³, en su estudio en 174 pacientes en UCI de la Clínica La Merced (Quito) identificaron como edad promedio 49 ± 17 años de los pacientes que usaron colistina. Ambos estudios difieren en que la totalidad de pacientes sea de sexo femenino, mientras que en el primero la edad promedio es similar a nuestro estudio.

En los pacientes analizados, la mayoría presentaron ITU y neumonía que representan 50% (n=40) y 28,75% (n=23), respectivamente, de los diagnósticos (Tabla 4). El 36,76% de pacientes resulto ser mujer con ITU (Figura 4). Cabe resaltar que en ITU no se especifica si su localización es tracto urinario bajo o alto.

Según los estudios realizados en el HNERM, Bruno¹ muestra que las infecciones de mayor prevalencia son ITU (30,77%) seguida de neumonía (25%); mientras que para el estudio realizado por Lucas *et al*⁵² la infección más frecuente fue neumonía (74,34%) seguida de ITU (7,62%), coincidiendo con el estudio presentado por Garcia *et al*⁵⁴ quien encontró que el uso de colistina se dio para el tratamiento de neumonía (28%) e ITU (12%). Otro estudio realizado por Sorlí⁵⁵, observa que ITU ocupa el segundo lugar dentro de las indicaciones con colistina 23,3%(n=17) en diferencia de neumonía 26% (n=19). En el estudio con 62 pacientes realizado por Desai *et al*⁵⁶ se encontró que colistina se prescribió con mayor frecuencia para neumonía (27%), seguida de la infección del tracto respiratorio inferior (18%) e ITU (18%). Esto permite indicar que las infecciones tratadas de mayor frecuencia con colistina son ITU y neumonía.

En nuestro estudio la mayoría de pacientes recibieron colistina de acuerdo a las indicaciones del petitorio farmacológico de EsSalud⁴⁶; por lo cual se obtuvo como tratamiento no empírico 73,53% (n=50), mientras el empírico fue 26,47% (n=18). El agente causal con mayor frecuencia fue *Pseudomonas aeruginosa* 92,65% (n=63), seguido del *Acinetobacter baumannii* 17,65% (n=12). Estos resultados concuerdan con los estudios

realizados por Bruno¹, Lucas *et al*⁵² y Sorlí⁵⁵, indicando mayor frecuencia en el tratamiento no empírico; pero, difiere en la mayor presencia de los agentes causales, siendo *Pseudomonas aeruginosa*^{1,55} y *Acinetobacter baumannii*⁵². Sin embargo, Desai *et al*⁵⁶ coincide con nuestro estudio en que *Pseudomonas aeruginosa* (41,9%) fue el agente causal con mayor prevalencia, comparado en *Acinetobacter spp.* (24,2%).

En nuestro estudio el promedio de días de tratamiento con colistina fue $16,04 \pm 9,48$ días; 61,76% (n=42) de los pacientes uso colistina en el rango de 6 a 14 días, seguido de 23,53%(n=16) que lo uso entre 15 a 23 días (Tabla 6). En la figura 7 se observa que el tratamiento para ITU con colistina tuvo una duración de 6 a 14 días, mientras que en neumonía fue de 6 a 23 días. Los regímenes de dosificación más frecuentes fueron 150mg/12h (n=53, 71,62%), seguido de 100mg/12h (n=10, 13,51%) (Tabla 7), el régimen de 150mg/12h se da con mayor frecuencia en ITU 33,82% (n=23) y neumonía 25% (n=17). En el estudio de Bruno¹ se observa que los días de tratamiento de mayor frecuencia con colistina estaban comprendidos entre 6 a 10 días (35,58%) seguido de 11 a 15 días (20,19%), mientras que el régimen de dosificación de mayor uso fue 100mg/8h, tanto en bacteriemia e ITU; estos resultados comparados con los de nuestro estudio muestran una diferencia en el régimen de dosificación de colistina, debido a que el estudio antes mencionado está basado en el petitorio farmacológico de EsSalud-2011⁴⁶ que indica una especificación técnica 50mg/ml x 2mL como terapia de rescate para infecciones con *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* multirresistentes. Cabe mencionar que el régimen de dosificación para

colistina está sujeto a la condición clínica del paciente y al cuadro de infección diagnosticado.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) establece como dosificación 9 MUI/día, a diferencia de la guía de Stanford que es 10,8 MUI/día o 360mg/día, siendo sugerida la terapia combinada siempre que se use colistina ⁴⁵.

En el estudio se muestra que la clase de antibióticos prescritos junto con colistina, que ocupan el primer lugar, son los carbapenémicos 53,98% (n=61), siendo de mayor frecuencia colistina - meropenem 39,82% (n=45) seguido de colistina - imipenem 14,16% (n=16) (Tabla 8). En el anexo 8 se muestra todas las politerápias existentes con colistina en el estudio; mientras que en la figura 9 se presentan las combinaciones más representativas, observándose que la doble terapia más frecuente fue por colistina - meropenem (51,47%) y colistina - imipenem (20,59%). La triple terapia fue colistina - meropenem - vancomicina (16,18%). Estos datos son similares a lo expuesto por Lucas *et al*⁵², que indican que la doble terapia de mayor frecuencia estaba representada por colistina - meropenem/ imipenem (53,19%) sobresaliendo el grupo carbapenémicos.

Según Batirel *et al*³⁷ en su estudio con 214 pacientes, de los cuales 102 (47,7%) usaron colistina -carbapenem, 69 (32,2%) usaron colistina - sulbactam y 43 (20.1%) colistina con otro agente; recibían colistina como monoterapia y combinaciones basadas en colistina, respectivamente. La combinación terapéutica a base de colistina resulta en tasas de

erradicación microbiológica significativamente más altas, tasas de curación y de supervivencia a los 14 días, relativamente más altas, y una menor mortalidad hospitalaria en comparación con la monoterapia. Soudeih *et al*⁵⁷ realizó otro estudio con 100 aislamientos de *Acinetobacter*, dando como resultado 84% resistentes a meropenem; 78% a imipenem, y solo una cepa fue resistente a colistina. El potencial sinérgico de la combinación se determinó mediante el cálculo del Índice de Concentración Inhibitoria Fraccional (FICI), que es un índice que indica aditividad, sinergismo o antagonismo entre los agentes antimicrobianos. La combinación de colistina-meropenem mostró mejores efectos en comparación con colistina-imipenem ($p < 0.05$); demostrando que la combinación de colistina con carbapenems podría ser una estrategia antimicrobiana prometedora para tratar las infecciones por CRAB y reducir potencialmente su toxicidad relacionada a dosis más altas utilizadas en la monoterapia con colistina.

El tratamiento combinado implica la asociación de colistina con el tratamiento clásico antipseudomónico, reportando sinergia *in vitro* para ciertas combinaciones que podrían usarse para prevenir o limitar el riesgo de resistencia inducida en cepas de MDR⁵⁸; la EMA y la Guía Sanford^{45, 48, 59, 60} sugieren terapia combinada.

En la figura 10 se observa que los días de inicio de tratamiento con colistina se dieron entre la primera y tercera semana de hospitalización, con promedio de $49,21 \pm 27,84$ días, de lo cual se deduce que los pacientes contraen el patógeno en los primeros días de su estancia en el hospital, dando lugar al inicio del tratamiento.

En la práctica habitual, en el servicio de medicina interna en el HNERM, colistina no es la primera alternativa para iniciar un tratamiento frente a la *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, ya que es antibiótico de reserva y necesita autorización previa debido a su nefrotoxicidad y neurotoxicidad, siendo la primera alternativa los carbapenémicos cuando no hay análisis microbiológico en su mayoría.

La frecuencia de prescripciones de colistina fue 3,79% lo cual quiere decir que 4 de 100 prescripciones en el servicio de medicina interna fueron colistina, resultado que no pudo ser comparado con otros estudios.

Con relación a la distribución de ampollas por piso se puede observar (Tabla 9) que el mayor consumo de ampollas de colistina ocurrió en el piso 6C 39,55% (n=912), equivalente a 14 331,43 dólares americanos; pero, al determinar la cantidad de ampollas consumidas de colistina por las infecciones más frecuentes (ITU y neumonía) se evidencio que ITU representa 53,95% (n=1244) seguida de neumonía 36,21% (n=835) ascendiendo el costo por cada infección a 19 548,57 y 13 121,43 dólares americanos, respectivamente. El costo promedio por paciente, en el periodo de estudio, equivale a 532,90 dólares americanos; por otro lado, se evaluó el costo por cada mes (enero, febrero y marzo) obteniéndose 9 994,29; 14 221,43 y 12 021,43 dólares americanos, respectivamente. Este resultado se diferencia a un estudio retrospectivo observacional con 197 pacientes del Hospital de Sao Paulo realizado por Rafaini⁶¹, con 28 pacientes tratados con colistina en un periodo de 36 meses y cuyo costo

fue 93 228,8 dólares americanos, por lo cual el costo promedio aproximado en 3 meses asciende 2589,69 dólares americanos.

El consumo de colistina en nuestro estudio expresado en DDD/100 camas-días fue 4,69, lo que significa la probabilidad de que 4 de cada 100 pacientes estén recibiendo colistina 150mg en polvo para solución inyectable, en comparación con un estudio realizado por Peña⁶² en el servicio de UCI del Hospital de Alta complejidad Virgen de la Puerta - ESSALUD - Trujillo que determinó que el consumo de colistina fue 2,47 DDD/100 camas-días en un periodo de seis meses; otro realizado por Sangay⁶³ en el HNERM del 2008 al 2011 en el servicio de medicina interna registró consumos en el año 2010 y 2011 siendo 0,1 y 0,3, respectivamente. Mientras un estudio con 103 pacientes realizado en la India por Varghese *et al*⁶⁴ el consumo en salas fue 1,55 DDD/100 camas-días en un periodo de seis meses.

VI. CONCLUSIONES

1. El uso de colistina en el servicio de medicina interna está mayoritariamente representada a infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* en dosis de 300 mg por día, con una frecuencia de cada 12 horas.
2. La frecuencia de prescripciones de colistina fue 3,79%.
3. La prescripción de colistina es adecuada de acuerdo a la guía Sanford para la Terapia Antimicrobiana 2016 y al petitorio farmacológico de EsSalud.
4. El costo promedio de colistina por paciente en politerapia fue \$ 532,90.
5. El consumo de colistina 150mg en polvo para solución inyectable es 4,69 DDD/100 camas-días, siendo el consumo en mayor proporción para ITU y neumonía obteniéndose 2,53 y 1,69 DDD/100 camas-días respectivamente (Anexo 11).

VII. RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios de utilización de antimicrobianos de reserva de mayor costo y prescripción dentro del HNERM para identificar posibles problemas y así tomar medida adecuadas.
2. Aunque no se haya abarcado se sugiere promover estudios de monitoreo a pacientes en quienes se han prescrito colistina, ya sea en mono y politerapia, debido a su toxicidad
3. Promover investigaciones que nos permitan determinar la asociación más adecuada con colistina en casos de infecciones multidrogorresistentes.
4. Fomentar estudios farmacoeconómicos de los antimicrobianos de reserva, ya sea en monoterapia o politerápia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bruno CS. Uso de colistina en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el período febrero a agosto 2012 [Tesis]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2015. Facultad de Farmacia y Bioquímica. [Citado mayo 2017]. Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/4553>
2. Aliyu S, *et al.* Prevalence of multidrug-resistant gram-negative bacteria among nursing home residents: A systematic review and meta-analysis. American Journal of Infection Control [Internet] Mayo 2017 [Citado agosto 2017] 45(1):512-18.
3. García C. Resistencia antibiótica en el Perú y en América Latina. Acta Med Per [Internet] junio 2012 [Citado abril 2017] 29(2):99-103.
4. Ministerio de Salud. Informe de la resistencia antimicrobiana en bacterias de origen hospitalario. [Internet]. 2012. [Citado setiembre 2018]. Disponible en: https://www.academia.edu/29828574/INFORME_DE_LA_RESISTENCIA_ANTIMICROBIANA_EN_BACTERIAS_DE_ORIGEN_HOSPITALARIO-2012
5. Labarca A, Salles J, Seas C, Guzmán M. Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in the nosocomial setting in Latin America. Crit Rev Microbiol [Internet]. Agosto 2014. [Citado abril 2017] 42(2):276-92.
6. Ministerio de Salud. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales. [Internet] 2018 [Citado enero 2019]. Disponible en:

https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/264297/Resoluci%C3%B3n_Ministerial_N__1361-2018-MINSA.pdf

7. Salinas C, Hernández A, Oropeza R, Olvera C, Poblano M, Juvenal G. Colistin en el tratamiento de infección por *Pseudomonas aeruginosa* multidrogorresistente. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int [Internet] octubre 2010 [Citado abril 2017] 24(4):173-77. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2010/ti104d.pdf>
8. Falagas M, Rafailidis P, Ioannidou E, Alexiou V, Matthaïou D, Karageorgopoulos D, *et al.* Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. Int J Antimicrob Agents [Internet] febrero 2010 [Citado mayo 2017] 35(2):194-9.
9. Aguayo A, Mella S, Riedel G, Bello H, Domínguez M, González G. Colistín en la era post-antibiótica. Rev Chilena Infectol [Internet] abril 2016 [Citado abril 2017] 33(2):166-76. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v33n2/art06.pdf>
10. Ministerio de Salud. INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA. [Internet] 2012 [Citado mayo 2017]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/ESEMOTS/1_1_Evaluacion/01_Informes_PNUME_2015/INFORME_R75_I150.pdf
11. Angles E. Uso racional de antimicrobianos y resistencia bacteriana ¿hacia dónde vamos? Rev Med Herd [Internet] enero 2018 [Citado mayo 2018] 29(1):3-4. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v29n1/a01v29n1.pdf>

12. Orihuela M, Ruiz A, Orta I, Izquierdo H, Hernández B. Uso, consumo y costo de medicamentos antimicrobianos controlados en dos servicios del hospital universitario "General Calixto García". Rev haban cienc mèd [Internet] marzo 2013 [Citado abril 2019] 12(1):152-61.
13. Parodi J, Oscanoa T, Fernández M, Garbarino M, Gherzi M. Utilización y accesibilidad a medicamentos en el Sistema Nacional del Seguro Social de Argentina. Horiz Med [Internet] junio 2014 [Citado abril 2019] 14(2):11-17.
14. Uso racional de medicamentos: Un desafío permanente para todos. Rev Salud y Medicamentos PRO-VIDA [Internet] setiembre 2014 [Citado marzo 2017].
15. Larrondo H. Infección por bacilos gram-negativos no fermentadores: Problemática en las unidades de cuidados intensivos. Rev Haban cienc méd [Internet] diciembre 2010 [Citado abril 2017] 9(5):680-687.
16. Calle A, Colqui K, Rivera D, Cieza J. Factores asociados a la presentación de infecciones urinarias por *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido. Rev Med Hered [Internet] Setiembre 2017 [Citado marzo 2018] 28(3):142-49.
17. Fernández D, García c, Zegarra J, Granados L. Susceptibilidad antimicrobiana en aislamientos de secreción endotraqueal en la unidad de cuidados intensivos de un hospital nacional de Lima, 2016. Rev Med Hered [Internet] diciembre 2017 [Citado marzo 2018] 28(4):236-41.
18. Allcock S, Young E, Holmes M, Gurdasani D, Dougan G, Sandhu M, *et al.* Antimicrobial resistance in human populations: challenges and

- opportunities. Glob Health Epidemiol Genom [Internet] mayo 2017 [Citado marzo 2018] 2(4):1-7.
19. Serra M. La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. Rev Haban cienc méd [Internet] junio 2017 [Citado octubre 2017] 16(3):402-19.
20. Ministerio de Salud. Plan Nacional para enfrentar la resistencia a los antimicrobianos 2017 – 2021. [Internet]. 2017. DIGEMID [Citado diciembre 2017] Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Acceso/URM/GestionURMTrabSalud/ReunionTecnica/VIII/Dia2/Antimicrobianos/Plan NacionalATM-2017-2021.pdf>
21. Villegas M, Esparza G, Zurita J. Guía para la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos (PROA) a nivel hospitalario. [Internet]. Asociación Panamericana de Infectología (API) [Citado enero 2018]. Disponible en: http://www.apinfectologia.com/sdm_downloads/guia-para-la-implementacion-del-proa-a-nivel-hospitalario/
22. Organización Mundial de la Salud. Lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. [Internet] febrero 2017 [Citado diciembre 2017]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
23. Casellas J. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la Infectología. Rev Panam Salud [Internet] 2011 [Citado enero 2018] 30(6):519-28. Disponible en:

<http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/9428/a04v30n6.pdf?sequence=1>

24. Coaguila L, Rodríguez J, Ponce R, Román N. Infección intrahospitalaria por bacterias gram negativas no fermentadoras en los pacientes hospitalizados en los servicios de UCI-UCIN del Hospital Regional Lambayeque 2014. Rev Exp Med [Internet] setiembre 2015 [Citado junio 2018] 1(2):56-60. Disponible en: <http://rem.hrlamb.gob.pe/index.php/REM/article/view/21>
25. Ruiz P, Cantón R. Epidemiología de los bacilos gramnegativos multirresistentes. Rev Esp Quimioter [Internet] 2016 [Citado agosto 2018] 29(1):21-25. Disponible en: https://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/seq_0214-3429_29_sup1_5ruiz.pdf
26. Ochoa S, López F, Escalona G, Cruz A, Dávila L, López B, *et al.* Características patogénicas de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, asociadas con la formación de biopelículas. Bol Med Hosp Infant Mex [Internet] mayo 2013 [Citado agosto 2018] 70(2):136-50.
27. Hernández A, Yagüe G, García E, Simón M, Moreno L, Canteras M, *et al.* Infecciones nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente incluido carbapenémicos: factores predictivos y pronósticos Estudio prospectivo 2016-2017. Rev Esp Quimioter [Internet] 2018 [Citado agosto 2018] 31(2):123-30. Disponible en: <https://seq.es/wp-content/uploads/2018/04/hernandez21mar2018.pdf>
28. Mensa J, Barberán J, Soriano A, Llinares P, Marco F, Cantón R, *et al.* Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by

- Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. Rev Esp Quimioter [Internet] febrero 2018 [Citado setiembre 2018] 31(1):78-100.
29. Salvador G, García R, Gonzales E. Caracterización de metalo- β -lactamasas en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* recuperados de pacientes hospitalizados en el Hospital Militar Central. Rev Perú Med Exp Salud Pública [Internet] diciembre 2018 [Citado enero 2019] 35(4):636-41.
30. Zaragoza R, Ramírez P, López M. Infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet] marzo 2014 [Citado marzo 2018] 32(5):320-327. Disponible en: https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/eimc/seimc_eimc_v32n05p320a327.pdf
31. Hernández A, García E, Yagüe G, Gómez J. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas. Rev Esp Quimioter [Internet] febrero 2010 [Citado Setiembre 2017] 23(1):12-19.
32. Barletta R, Perez L, Castro G, Pujol M, Barletta J, Dueñas Y. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: un reto para la terapéutica actual. Medisur [Internet] abril 2018 [Citado setiembre 2018] 16(2):322-34.
33. Martínez L, Ortega E. Prevalencia de injuria renal aguda en pacientes tratados con colistina. Rev virtual Soc Parag Med Int [Internet] Setiembre 2018 [Citado diciembre 2018] 5(2):45-52. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/spmi/v5n2/2312-3893-spmi-5-02-45.pdf>

34. Urrutia J, Rueda A, Rojas C, Silva M, Méndez Y. Eficacia de la colistina en el tratamiento de pacientes adultos con infecciones severas por *Acinetobacter baumannii* XDR en cuidados intensivos. Universitas Médicas [Internet] junio 2016 [Citado noviembre 2017] 57(2):212-25. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231046892011>
35. Ni W, Shao X, Di X, Cui J, Wang R, Liu Y. *In vitro* synergy of polymyxins with other antibiotics for *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and a meta-analysis. Int J Antimicrob Agents [Internet]. junio 2015. [Citado agosto 2017] 45(1):8-18.
36. Durante E, Signoriello G, Andini R, Mattei A, Cristoforo M, Murino P, *et al.* Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter randomized clinical trial. Clin Infect Dis [Internet] agosto 2013 [Citado octubre 2017] 57(3):349-58. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/57/3/349/461315>
37. Batirel A, Balkan Il, Karabay O, Agalar C, Akalin S, Alici O, *et al.* Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dist [Internet] agosto 2014 [Citado abril 2017] 33(8):1311-22.
38. Linden K, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer J, Paterson D. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dist [Internet] octubre 2003 [Citado mayo 2017] 37(11):154-60.

39. Medina J, Paciel D, Noceti O, Rieppi G. Actualización acerca de colistina (polimixina E): aspectos clínicos, PK/PD y equivalencias. Rev Méd Urug [Internet] setiembre 2017 [citado diciembre 2018] 33(3):195-206. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v33n3/1688-0390-rmu-33-03-00079.pdf>
40. Osorio J, Barreto J, Samboni C, Cándelo L, Álvarez L, Benavidez A, *et al.* Factores asociados a nefrotoxicidad por polimixina B en un hospital universitario de Neiva, Colombia 2011-2015. Rev Chilena Infectol [Internet] Febrero 2017 [Citado Diciembre 2018] 34(1):7-13. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v34n1/art01.pdf>
41. Casares HA. Colistina, el resurgir de un antimicrobiano. Rev cubana Med [Internet] junio 2014 [Citado noviembre 2018] 53(2):237-38.
42. Coria J, Morayta A, Gutiérrez Y. Polimixinas en la era de la multidrogorresistencia. Rev Enfer Infec Pediatr [Internet] diciembre 2011 [Citado diciembre 2018] 25(98):66-70. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2011/eip114i.pdf>
43. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD classification. WHO Drug Information [Internet] 2018 [Citado enero 2019] 32(2):276-82. Disponible en: <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23502en/s23502en.pdf>
44. Grégoire N, Aranzana C, Magréault S, Marchand S, Couet W. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Colistin. Clin Pharmacokinet [Internet] diciembre 2017 [Citado enero 2018] 56(12):1441-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28550595>

45. Rosales R, Rojas L, Zamora F, Izquierdo G, Benavides C, Gonzales C. El desafío en la dosificación de colistín: actualización de las recomendaciones disponibles. Rev Chil Infectol [Internet] abril 2018 [Citado noviembre 2018] 35(2):105-16. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v35n2/0716-1018-rci-35-02-0105.pdf>
46. Seguro Social de Salud. Resolución de Gerencia General N°878 -GG-ESSALUD-2014. [Internet] 2014 [Citado junio 2017]. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/downloads/empresarial/petitorio/RGG_878_2014.pdf
47. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades Y Problemas Relacionado con la Salud, Décima revisión (CIE-10). [Internet] 2016 [Citado marzo 2019]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9178:2013-actualizaciones-cie-10&Itemid=40350&lang=es
48. Gilbert D, Chambers H, Eliopoulos G, Saag M, Pavia A, *et al.* The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy [Internet]. 46th ed. Antimicrobial Therapy, Inc 2016. [Citado agosto 2018]. Disponible en: <https://anhchaupharmacy.wordpress.com/2017/10/07/the-sanford-guide-to-antimicrobial-therapy-46th-ed-2016-pdf/>
49. Programa de optimización de antimicrobianos (PROA). Guía de Antimicrobianos. [Internet] 2015 [Citado marzo 2019]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hinmaculada/web/servicios/mi/FICHEROS/documentos%20de%20interes/Infecciones/GU%C3%8DA%20ANTIMICROBIANOS%202015.pdf>

50. Castillo M, Alfonso I, Lambert J. Consumo de antimicrobianos seleccionados. Cardiocentro Pediátrico William Soler, 2011-2015. Rev Cubana de Salud Pública [Internet] enero 2019 [Citado marzo 2019] 45(1).
51. Ministerio de Salud. Resolución ministerial: modificación en la clasificación de los Grupos Objetivo para los programas de Atención Integral [Internet] 2009 [Citado marzo 2019]. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/275117/246361_RM538-2009EP.pdf20190110-18386-csi436.pdf
52. Lucas R, Pacheco G. Estudio prospectivo del uso de colistina en el Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de marzo a octubre del 2016 [Tesis]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Farmacia y Bioquímica. 2018. [Citado marzo 2019]. Disponible en: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/9998/Lucas_vr.pdf?sequence=1&isAllowed=y
53. Villareal K, Castro R. Uso de colistin y su relación con insuficiencia renal aguda en la Unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica La Merced de la ciudad de Quito durante el periodo de enero 2013 a julio del 2014 [Tesis]. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Facultad de Medicina Humana. 2014. [citado noviembre 2018]. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/7323/11.27.001483.pdf?sequence=4&isAllowed=y>
54. García A, López R. Consumo de colistina y tigeciclina en la Unidad de Cuidados Intensivos (2C) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

- Martins en el año 2010 [Tesis]. Universidad Nacional de Trujillo. 2011. Facultad de Farmacia y Bioquímica. [Citado octubre 2018]. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/2256/Garcia%20Ayay%2c%20Angel%20Esteban.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
55. Sorlí L. Impacto de la monitorización de los niveles plasmáticos de colistina en la práctica clínica diaria [Tesis para Doctorado]. Universidad Autónoma de Barcelona. 2015. Facultad de Medicina Humana. [Citado noviembre 2018]. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2016/hdl_10803_385753/mls1de1.pdf
56. Desai K, Kazi M, Ajbani K, Munshi M, Rodrigues C, Soman R, *et al.* Clinical outcomes and safety of colistin in treatment of gram negative infections: A prospective observational study. The Egyptian Journal of Critical Care Medicine [Internet]. agosto 2016. [Citado octubre 2018] 4(2):67-72.
57. Soudeihha M, Dahdouh E, Azar E, Sarkis D, Daoud Z. *In vitro* Evaluation of the Colistin-Carbapenem Combination in Clinical Isolates of *A. baumannii* Using the Checkerboard, Etest, and Time-Kill Curve Techniques. Front Cell Infect Microbiol [Internet] mayo 2017 [Citado noviembre 2018] 7:209.
58. Martis N, Leroy S, Blanc V. Colistin in multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* blood-stream infections: a narrative review for the clinician. J Infect [Internet] julio 2014 [Citado noviembre 2018] 69(1):1-12.
59. Cavaleri M. EMA activities in the fight against AMR Human medicines aspects. Science Medicines Health [Internet] setiembre 2017 [Citado marzo 2019]. Disponible en:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-ema-activities-fight-against-antimicrobial-resistance-human-medicines-aspects-session-2_en.pdf

60. European Medicines Agency. European Medicines Agency completes review of polymyxin-based medicines. Science Medicines Health [Internet] octubre 2014 [Citado marzo 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-completes-review-polymyxin-based-medicines>
61. Rafaini G. Estudio comparativo entre os desfechos clínicos, segurança e farmacoeconomia relacionados a utilização da colistina e polimixina b no tratamento de infecções causadas por bactérias gram-negativas [Tesis para Magister]. Universidade Estadual de Campinas. 2015. Faculdade de Ciências Médicas. [Citado marzo 2019]. Disponible en: http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/312977/1/Lloret_GustavoRafaini_M.pdf
62. Peña JY. Consumo de antimicrobianos de uso restringido en el servicio de UCI-adulto del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta (HACVP)-EsSalud, julio - diciembre 2016 [Tesis]. Universidad Nacional de Trujillo. 2017. Facultad de Farmacia y bioquímica. [Citado febrero 2019]. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/8006/Pe%C3%B1a%20Juarez%20Yajayra%20Yolanda.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
63. Sangay C. Consumo, Indicación y Prescripción de los antimicrobianos de reserva y su relación con los perfiles de resistencia bacteriana en los departamentos de Medicina, Cirugía y Cuidados Intensivos del Hospital

Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2008-2011[Tesis para Magister]. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 2017. Escuela de Posgrado. [Citado marzo 2019]. Disponible en: http://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/upch/3752/Consumo_Sa ngayCallirgos_Cesar.pdf?sequence=1&isAllowed=y

64. Varghese S, Surendran L, Chinnu A, Selvaraj H, Varghese E, Sherief S, *et al.* A Prospective Observational Study on Drug Utilisation Pattern of Restricted Antibiotics: Colistin, Teicoplanin and Tigecycline in a Tertiary Care Hospital. Indian Journal of Pharmacy Practice [Internet] setiembre 2017 [Citado marzo 2019] 10(3):216-21. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/800c/a107f125cff24d4c60501ca050bce6bfb1ac.pdf>

IX. ANEXO

Anexo 1. Petitorio farmacológico EsSalud



RESOLUCIÓN DE GERENCIA GENERAL N° 878 -GG-ESSALUD-2014


Con las visaciones de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud y la Oficina Central de Asesoría Jurídica;

Estando a lo propuesto y en uso de las atribuciones conferidas;

SE RESUELVE:



1. MODIFICAR en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD, el medicamento descrito a continuación, en el siguiente término:

Dice:



Código	Denominación DCI	Especificación técnica	Unidad de Manejo	Restricción de Uso	Especialidad Autorizada	Indicaciones y observaciones
010250238	COLISTIMETATO SÓDICO e COLISTINA	50 mg / mL x 2 mL	AM	1, 5, 8		Terapia de Rescate a infecciones por Pseudomonas Aeruginosa y Acinetobacter Baumannii multiresistentes.

Debe decir:



Código	Denominación DCI	Especificación técnica	Unidad de Manejo	Restricción de Uso	Especialidad Autorizada	Indicaciones y observaciones
010250238	COLISTIMETATO SÓDICO e COLISTINA	100 - 150 mg de colistina base	AM	1, 5, 8		Infecciones debidas a Pseudomonas aeruginosa y Acinetobacter baumannii con multidrogoresistencia documentada, con cuadro clínico compatible y confirmadas microbiológicamente.

2. DISPONER que la Oficina Central de Tecnologías de Información y Comunicaciones realice la modificación del referido medicamento del Petitorio Farmacológico en la página Web de ESSALUD, de acuerdo a lo establecido en la presente Resolución.
3. DISPONER que la Gerencia Central de Prestaciones de Salud se encargue de la difusión de la presente Resolución.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE




ECD. MIGUEL LA ROSA PAREDES
GERENTE GENERAL
ESSALUD

ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL
Seguro Social de Salud

29 AGO 2014

JOSE TERRONES CELIS
PEDATARIO SUPLENTE
RESOL N° 003-SG-ESSALUD-2012

Anexo 2. Kárdex de enfermería

Medicación:	Fecha:	Dieta	13-2-12	14-2-12	15-2-12	16-2-12	17-2-12
vo Paracetamol 1gr	c/8h	75cal/h	9 17 24	9 17 24	9 17 24	9 17 24	9 17 24
vo N-Acetilustena 400mg	c/8h	75cal/h	14 22 6	14 22 6	14 22 6	14 22 6	14 22 6
vo Nimodipino 60mg	c/4h	75cal/h	10 14 18 22 6	10 14 18 22 6	10 14 18 22 6	10 14 18 22 6	10 14 18 22 6
vo Rosartan 100mg	c/24h	75cal/h	18 6	18 6	18 6	18 6	18 6
vo Nifedipino 60mg	c/12h	75cal/h	16 24	18 6	18 6	18 6	18 6
vo Glucosato de Ca 20%	c/8h	75cal/h	14 22 6	14 22 6	14 22 6	14 22 6	14 22 6
vo Fenitoína 100mg	c/8h	75cal/h	14 22 6	14 22 6	14 22 6	14 22 6	14 22 6
vo Quinapril 40mg	c/24h	75cal/h	14 22 6	14 22 6	14 22 6	14 22 6	14 22 6
vo Metoclopramida 10mg	c/8h	75cal/h	14 22 6	14 22 6	14 22 6	14 22 6	14 22 6
vo Valproato 1gr	c/12h	75cal/h	18 6	18 6	18 6	18 6	18 6
vo Meprobem 2gr	c/8h	75cal/h	14 22 6	14 22 6	14 22 6	14 22 6	14 22 6
TRATAMIENTOS: Enoxaparina 40mg			16	18	16	16	18-2-12
vo Ibuprofeno 3gr	c/8h		14 22 6	14 22 6	14 22 6	14 22 6	14 22 6
vo Sebutamol 3gr	c/8h		14 22 6	14 22 6	14 22 6	14 22 6	14 22 6
vo Ropinirol 50mg	c/8h		14 22 6	14 22 6	14 22 6	14 22 6	14 22 6
vo Furosema 10mg	c/8h		14 22 6	14 22 6	14 22 6	14 22 6	14 22 6
Se Cumplió							

Anexo 3. Hoja por servicio

N	PISO	NOMBRE DEL PACIENTE	HISTORIA CLÍNICA DEL PACIENTE	Recibe ATM		Recibe COLISTINA		ATB QUE RECIBE	DIAGNOSTICO	OBSERVACIONES
1				SI	NO	SI	NO			
2				SI	NO	SI	NO			
3				SI	NO	SI	NO			
4				SI	NO	SI	NO			
5				SI	NO	SI	NO			
6				SI	NO	SI	NO			
7				SI	NO	SI	NO			
8				SI	NO	SI	NO			
9				SI	NO	SI	NO			
10				SI	NO	SI	NO			
11				SI	NO	SI	NO			
12				SI	NO	SI	NO			
13				SI	NO	SI	NO			
14				SI	NO	SI	NO			
15				SI	NO	SI	NO			
16				SI	NO	SI	NO			
17				SI	NO	SI	NO			
18				SI	NO	SI	NO			
19				SI	NO	SI	NO			
20				SI	NO	SI	NO			
21				SI	NO	SI	NO			
22				SI	NO	SI	NO			
23				SI	NO	SI	NO			
24				SI	NO	SI	NO			
25				SI	NO	SI	NO			
26				SI	NO	SI	NO			
27				SI	NO	SI	NO			
28				SI	NO	SI	NO			
29				SI	NO	SI	NO			
30				SI	NO	SI	NO			
31				SI	NO	SI	NO			
32				SI	NO	SI	NO			
33				SI	NO	SI	NO			

ATM-P		ESTUDIO DE LA COLISTINA EN PACIENTES DE MEDICINA INTERNA EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS Enero – Marzo 2017																																			
Fecha de Encuesta		FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PARA PACIENTES																																			
SECCIÓN I. DATOS DEL ESTABLECIMIENTO																																					
1.Hospital: Codigof :)																																					
SECCIÓN II. DATOS DEL PACIENTE:																																					
2. Apellidos, Nombres		3. Servicio/ Pabellón		4. Cama		5. H.C.		6. Edad		7.Sexo: M () F ()		8. Peso Kg/ IMC		9. Gestante(sem/ tri)																							
10. Fecha de Ingreso Hospital (dd /mmm/aa) /				11. Fecha de Ingreso Servicio (dd /mmm /aa) / /				12. Enfermedades Concomitantes: Ninguna () Cardíaca () Pulmona r () Diabetes () HTA () Otras(especifique)																													
13. Exámenes clínicos y de laboratorio: Exámenes clínicos- laboratoriales () Exámenes microbiológicos (Cultivos) ()																																					
14. diagnostico de Ingreso al Hospital fecha:				15. diagnostico de infeccion:						16. Diagnostico de Ingreso al Servicio, fecha:																											
17. habitos nocivos:				18.funciones vitales:																																	
SECCIÓN III. DATOS DE LOS ANTIMICROBIANOS:																																					
LISTA DEATM (ATM): Colocar con x según el antimicrobiano utilizado																																					
()A.mox+Ac.clavulanico 500mg/125mg Tab		()Azitromicina 500mg, tab		()Ceftriaxona 1g, iny				()Ciprofloxacino 200mg/100mL, iny				()M.etronidazol 500mg/100mL, iny				() Tobramicina 60mg,iny																					
()A.mox+Ac.clavulanico 250mg/62.5mg Susp.		()ceftazidima 1g, iny		()Ceftriaxona 250mg, iny				()meropenem 500mg, iny				()Sulfameto xazo+Trimeto prima, 400/80mg, iny				()Tigeciclina 50mg, iny																					
()Azitromicina 200mg/5mL, sus		()Cefazidima 1g, iny		()cefuroxima 750mg, iny				() Imipenem-Clastina 500mg, iny				()Vanco micina(como clorhidrato)500mg, iny				()Linezolid 2mg/300ml, iny																					
												()Colistina(como clorhidrato)50mg, iny				()Ertapenem 1g, iny																					
1.Antimicrobianos de uso restringido		Dos []/U		Int q/U		Via		D1		D2		D3		D4		D5		D6		D7		D8		D9		D10		D11		D12		D13		D14		INDICACIÓN	
1																																					
2																																					
3																																					
4																																					
5																																					
6																																					
7																																					
8																																					
		2.Criterios de diagnostico:																		3. Calificativos																	
1.Antimicrobianos de uso restringido		Microbiologicos						Clinicos- laboratoriales						Dosis				Via				Intervalo				Selección											
1																																					
2																																					
3																																					
4																																					
5																																					
6																																					
7																																					
8																																					
SECCIÓN IV. DATOS FINALES																																					
ATM Prescritos		Microbiologicos		Microbiologicos		Clinicos - laboratoriales				dosis ok				via ok				intervalo ok				selección ok				ATMR Administrados adecuadamente											
Combinación adecuada de ATMR : SI () NO ()																																					
Observaciones:								Alta: 1. Si 2. No. Fecha: (dd /mmm /aa) / /																													
								Transferencia a otro Servicio: 1. Si 2.No Fecha: (dd /mmm /aa) / /																													
Fecha y hora final: (dd /mm /aa)																																					
DIGEMID-DE AUM-Usa Racional de Medicamentos/UNMSM																																					
Encuestador () Supervisor ()																																					

Anexo 5. Valor del dólar

SUNAT
Tipo de Cambio

ENERO - 2017

Tipo de Cambio publicado al:

Día	Compra	Venta	Día	Compra	Venta	Día	Compra	Venta	Día	Compra	Venta
3	3.359	3.363	4	3.376	3.378	5	3.388	3.391	6	3.369	3.373
7	3.371	3.375	10	3.379	3.382	11	3.387	3.390	12	3.391	3.392
13	3.363	3.366	14	3.363	3.366	17	3.364	3.371	18	3.349	3.353
19	3.346	3.351	20	3.334	3.338	21	3.301	3.306	24	3.286	3.292
25	3.281	3.284	26	3.275	3.279	27	3.299	3.301	28	3.288	3.294
31	3.287	3.290									

FEBRERO - 2017

Tipo de Cambio publicado al:

Día	Compra	Venta	Día	Compra	Venta	Día	Compra	Venta	Día	Compra	Venta
1	3.282	3.287	2	3.269	3.272	3	3.255	3.262	4	3.245	3.249
7	3.274	3.277	8	3.291	3.293	9	3.287	3.290	10	3.272	3.275
11	3.252	3.256	14	3.262	3.267	15	3.263	3.265	16	3.248	3.257
17	3.245	3.249	18	3.259	3.263	21	3.248	3.254	22	3.247	3.250
23	3.241	3.245	24	3.240	3.243	25	3.249	3.252	28	3.250	3.255

MARZO - 2017

Tipo de Cambio publicado al:

Día	Compra	Venta	Día	Compra	Venta	Día	Compra	Venta	Día	Compra	Venta
1	3.259	3.263	2	3.262	3.265	3	3.271	3.274	4	3.283	3.286
7	3.288	3.292	8	3.291	3.294	9	3.291	3.294	10	3.294	3.296
11	3.281	3.285	14	3.285	3.288	15	3.282	3.290	16	3.266	3.269
17	3.247	3.251	18	3.247	3.251	21	3.247	3.251	22	3.243	3.247
23	3.249	3.252	24	3.244	3.246	25	3.241	3.244	28	3.246	3.248
29	3.242	3.246	30	3.240	3.243	31	3.240	3.245			

Nota:

1. Promedio del dólar en el mes de enero es: S/ 3,34
2. Promedio del dólar en el mes de febrero es: S/ 3,26
3. Promedio del dólar en el mes de marzo es: S/ 3,26

Anexo 6. Clasificación por edad

clasificación por edad	masculino	femenino	total	%
18 a 29	0	1	1	1,47
30 a 59	16	18	34	50
>60	15	18	33	48,53

Anexo 7. Clasificación de las infecciones encontradas según CIE-10

Diagnóstico	CIE-10
Ventriculitis por <i>A.baumannii</i>	G04.9
Bacteriemia por <i>A.baumannii</i>	A41.5
Neumonía por <i>P.aeruginosa</i>	J15.1
Neumonía por <i>A.baumannii</i>	J15.9
Neumonía por <i>K.neumoneae</i>	J15.0
Traqueobronquitis por <i>P.aeruginosa</i>	J40X
ITU por <i>P.aeruginosa</i> , <i>A.baumannii</i> y <i>E.coli</i>	N39.0
Infección partes blandas por <i>P.aeruginosa</i>	M67.9
Infección dérmica por <i>P.aeruginosa</i>	L03.0
Absceso cerebral por <i>P.aeruginosa</i>	G06.0
Infección LCR por <i>E.coli</i>	G00.8

Anexo 8. Antibióticos utilizados con colistina

Colistina + 1 antibióticos	meropenem	35	51,47%
	imipenem	14	20,59%
	piperacilina/tazobactam	7	10,29%
	ciprofloxacino	5	7,35%
	amikacina	3	4,41%
	tigeciclina	2	2,94%
	vancomicina	1	1,47%
	linezolid	1	1,47%
	aztreonam	1	1,47%
	ampicilina/sulbactam	1	1,47%
Colistina + 2 antibióticos	vacomicina meropenem	11	16,18%
	meropenem tigeciclina	5	7,35%
	meropenem ciprofloxacino	4	5,88%
	meropenem amikacina	3	4,41%
	meropenem linezolid	2	2,94%
	tigeciclina ampicilina/sulbactam	2	2,94%
	ciprofloxacino vancomicina	1	1,47%
	ciprofloxacino amikacina	1	1,47%
	imipenem vancomicina	1	1,47%
	linezolid tigeciclina	1	1,47%

Anexo 9. Días de hospitalización en Servicio de medicina interna

Días de hospitalización	Total
16 - 40	30
41 - 64	25
65 - 88	9
89 - 112	2
113 - 184	2
Total	68

Anexo 10. Costo mensual y por infecciones más frecuentes

a. Costo por cada mes:

- **Enero:**

$$\text{costo} = 636 \times 51,7 \times 1/3,29$$

$$\text{costo} = \$ 9\,994,29$$

- **Febrero:**

$$\text{costo} = 905 \times 51,7 \times 1/3,29$$

$$\text{costo} = \$ 14\,221,43$$

- **Marzo:**

$$\text{costo} = 765 \times 51,7 \times 1/3,29$$

$$\text{costo} = \$ 12\,021,43$$

b. Costo por infección:

- **ITU:**

$$\text{costo} = 1244 \times 51,7 \times 1/3,29$$

$$\text{costo} = \$ 19\,548,57$$

- **NIH:**

$$\text{costo} = 835 \times 51,7 \times 1/3,29$$

$$\text{costo} = \$ 13\,121,43$$

Anexo 11. DDD de infecciones más frecuentes

a. DDD por infección:

(1) DDD – ITU

N° de unidades (U): 1244

N° de pacientes: 40

$$\frac{\frac{DDD}{100est}}{dia} = \frac{1244 \times 0.15g \times 100}{0.3g \times 90dias \times 273camas \times 1} = 2.53$$

- **Interpretación:** existe la probabilidad que 3 de cada 100 pacientes que presentan ITU, estén llevando colistina 150 mg en polvo para solución inyectable por día.

(2) DDD – Neumonía

N° de unidades (U): 835

N° de pacientes: 23

$$\frac{\frac{DDD}{100est}}{dia} = \frac{835 \times 0.15g \times 100}{0.3g \times 90dias \times 273camas \times 1} = 1.69$$

- **Interpretación:** existe la probabilidad que 2 de cada 100 pacientes que presentan infecciones NIH, estén llevando colistina 150 mg en polvo para solución inyectable por día.